

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 235/16, A61K 31/415, C07D 403/12, 413/14, 401/06, 413/06, 401/12, 403/14, 263/56, 277/64, 209/18, 307/81, 405/12, 405/14, C07F 9/32		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40072 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00537		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(30) Prioritätsdaten: 198 04 085.7 3. Februar 1998 (03.02.98) DE 198 34 325.6 30. Juli 1998 (30.07.98) DE		(71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).			
(72) Erfinder: RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). HAUER, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). MIHM, Gerhard; Scherrichweg 8, D-88400 Biberach (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). BINDER, Klaus; Biebricher Allee 15, D-65187 Wiesbaden (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). ZIMMERMANN, Rainer; Laurenbühlstrasse 17, D-88441 Mittelbiberach (DE).					
(54) Title: FIVE-MEMBERED, BENZO-CONDENSED HETEROCYCLES USED AS ANTITHROMBOTIC AGENTS					
(54) Bezeichnung: 5-GLIEDRIGE BENZOKONDENSIERTE HETEROCYCLEN ALS ANTITHROMBOTIKA					
(57) Abstract					
The invention relates to new five-membered, heterocyclic condensed benzoderivatives of the general formula (I), in which R _a to R _c , A, Ar, X and Y have the meanings assigned in claim 1, and their tautomers, stereoisomers, mixtures and salts, especially their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which have valuable properties. The compounds of the general formula (I) above, in which R _c is a cyano group, present valuable intermediate products for the production of the remaining compounds of the general formula (I), and the compounds of the above general formula (I), in which R _c is one of the following amidino groups, as well as their tautomers and stereoisomers, have valuable pharmacological properties, especially an antithrombotic activity.					
(57) Zusammenfassung					
Die vorliegende Erfindung betrifft neue 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Benzoderivate der allgemeinen Formel (I), in der R _a bis R _c , A, Ar, X und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R _c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R _c eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.					

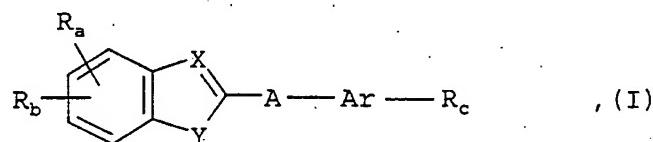
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5-GLIEDRIGE BENZOKONDENSIERTE HETEROCYCLEN ALS ANTITHROMBOTIKA

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_c eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

- 2 -

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thiénylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-C₁₋₃-Alkyl-piperazinogruppe substituiert

- 3 -

ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Reste zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylamino-, Phenylsulfonyl amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Imidazolyl- oder Benzimidazolylgruppe substituiert ist, wobei der Imidazolteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Tri-fluormethyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe; eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

- 4 -

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe, in der der Alkoxyteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₅₋₇-Alkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der C₆₋₇-Alkyleniminoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy-C₁₋₃-aloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-aloxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-aloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-aloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

- 5 -

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert ist,

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Sub-stituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naph-thyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Al-kylamino carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino carbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxy carbonyl-C₁₋₃-al-kylamino carbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert ist, oder

- 6 -

einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können oder an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen,

oder R_b eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₅-Cycloalkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₃₋₅-cycloalkylaminogruppe substituiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine in 4-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

eine C₂₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,

eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe, in der die Methylgruppe durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 7 -

eine durch eine C₃₋₅-Cycloalkyl- oder C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, wobei der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylamino-gruppe substituiert ist,

eine C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(carboxy-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylen- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylengruppe, die im Cycloalkylteil jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₄-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₄-alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Imida-

- 8 -

zolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-1-pyrazolylgruppe und

R_C eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, insbesondere diejenigen, in denen

A, X, Y und R_a bis R_d mit der Maßgabe wie vorstehend erwähnt definiert sind, daß

Ar eine 1,4-Phenylengruppe darstellt und

R₃ keine Pyrazolylgruppe oder keine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe sowie

R_b keine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-1-pyrazolylgruppe darstellen.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine

- 9 -

C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl- oder $R_7CO-O-(R_8CR_9)-O-CO$ -Gruppe, in der

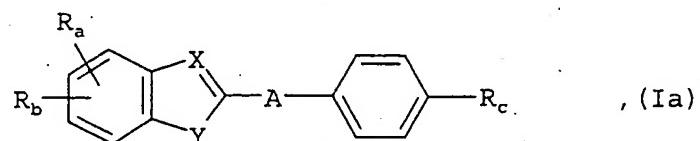
R_7 eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_8 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_9 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen, zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind jedoch diejenigen der allgemeinen Formel



- 10 -

in denen

A, X, Y und R_a bis R_c wie im Anspruch 1 definiert sind, insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in denen

A eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Methylengruppe, eine Carbonyl- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine Benzylgruppe, die im Phenylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Morphinogruppe substituiert ist,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-Gruppe, in denen

- 11 -

R₃ eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylaminogruppe substituiert ist,

eine durch eine durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5-Pyrazolylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe, in der der Alkoxyteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der Piperidinoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sind,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morphinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-

- 13 -

C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkyloxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine $n-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

einer der Reste R_5 oder R_6 ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R_5 und R_6 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R_5 und R_6 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen,

oder R_b eine Amino-, Methylamino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl-methylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminomethylcarbonyl-, Hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkyloxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine in 4-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

eine C_{2-3} -Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,

- 14 -

eine durch eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C₃-5-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, in denen der Methylteil durch eine C₁-3-Alkoxy- oder C₁-4-Alkylaminogruppe substituiert ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁-3-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁-3-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein können,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃-6-Alkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁-3-Alkoxy-, Carboxymethoxy- oder C₁-3-Alkoxycarbonylmethoxygruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁-5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe,

eine Sufimidoylgruppe; die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂-4-Alkanoyl-, Carboxymethyl-, C₁-3-Alkoxy-carbonylmethyl-, Carboxy-C₂-3-alkanoyl- oder C₁-3-Alkoxycarbonyl-C₂-3-alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxymethyl- oder C₁-3-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁-5-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁-3-Alkoxycarbonyl-C₁-3-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅-7-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

- 15 -

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, oder

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5-Furanyl-1-pyrazolylgruppe und

R_C eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Methylen- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, 4-Carboxy-benzyl- oder 4-Methoxycarbonylbenzylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

- 16 -

eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Morpholinogruppe substituiert ist,

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine R₃-CO-(1,1-cyclopropylen)-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, 1-Methyl-5-pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopentylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 4-Dimethylamino-piperidino-carbonyl-, Morphinocarbonyl-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-methylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, in der die Methylgruppe des Methylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Aminocarbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist;

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxymethylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert ist, darstellen,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

- 18 -

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die durch eine Methyl-, Carbonylmethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylene- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxy methoxygruppe substituiert ist,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituiert ist, oder

eine 3-Methyl-5-(furan-2-yl)-1-pyrazolylgruppe und

R_C eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Methylen gruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe darstellt,

R_a ein Wasserstoffatom,

- 19 -

R_b eine R₅NR₆-SO₂- , R₅NR₆-CO- , R₃-SO₂-NR₄- , R₃-CO-NR₄- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen

R₃ eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, 1-Methyl-5-pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carb oxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxy carbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Cyclopentylgruppe,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R₆ C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, oder C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Methylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

R₅ und zusammen mit R₆ und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen,

- 20 -

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C_{3-5} -Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylene- oder Cyclohexyl-N-(C_{1-3} -alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C_{3-6} -Alkylgruppe und durch eine C_{1-3} -Alkoxy methoxygruppe substituiert ist, und

R_c eine Amidinogruppe bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

A eine Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine - R_2N - Gruppe, in der

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylmethylgruppe darstellt,

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine $R_5aNR_6a-SO_2$ -Gruppe, in der

R_5a eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_{6a} C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

R_{5a} und zusammen mit R_{6a} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen,

oder eine R_{3a}-SO₂-NR_{4a}-Gruppe, in der

R_{3a} eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

R_{4a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazino-carbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine R_{5b}NR_{6b}-CO-Gruppe, in der

R_{5b} eine C₃₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R_{6b} eine C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine R_{3b} -CO-NR_{4b}-Gruppe, in der

R_{3b} eine Phenylgruppe und

R_{4b} C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist, oder

R_{3b} eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist, und

R_{4b} eine Cyclopentylgruppe darstellen,

oder eine R_{5c}NR_{6c}-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropen)-Gruppe, in der

R_{5c} und zusammen mit R_{6c} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 1-Methyl-5-pyrazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellt,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxy carbonylmethoxy)-iminomethylene gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxymethoxygruppe substituiert ist, und

R_C eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

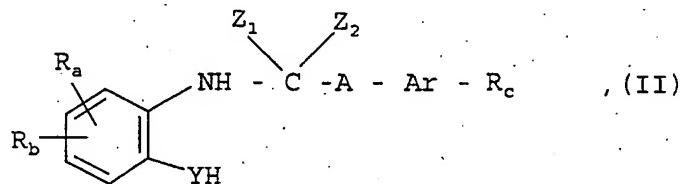
- (a) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (b) 4-[(5-(N-Carboxymethylaminoacetyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (c) 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (d) 4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (e) 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (f) 4-[(5-(N-Cyclopentyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (g) 4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,
- (h) 4-[(5-Pyrrolidinocarbonylcyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin und
- (i) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

sowie deren Salze.

Erfnungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyangruppe und X ein Stickstoffatom darstellen:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



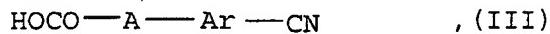
in der

R_a , R_b , A, Ar und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethyl-ether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zw-

schen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kalium-ethylat oder Kalium-tert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitroverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

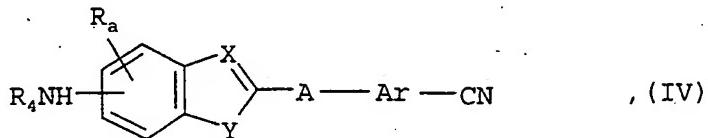


in der

A und Ar wie eingangs erwähnt definiert sind, durch Acylierung einer im Reaktionsgemisch gebildeten entsprechenden Aminoverbindung hergestellt wird.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₃-SO₂-NR₄⁻, R₃-CO-NR₄⁻ oder (R₅NR₆)CO-NR₄⁻-Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, R₄, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Säure der allgemeinen Formel



in der

R_{10} die für R_3 bis R_6 eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und

W eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

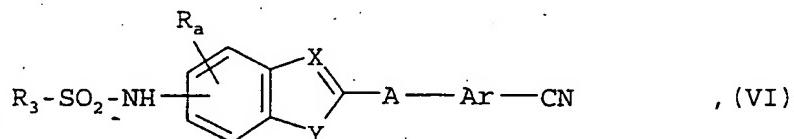
Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel V wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäure-tetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodi-imid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel V wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

- 27 -

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₃-SO₂-NR₄-Gruppe und R_C eine Cyangruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, R₃, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



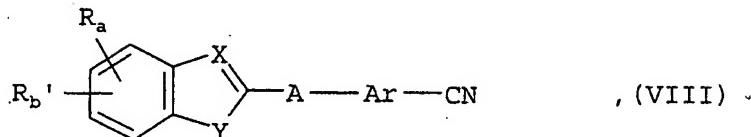
in der

R₄ wie eingangs erwähnt definiert ist und Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder einen Sulfonsäureesterrest, z.B. eine Trifluormethansulfonyloxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellen, der eine alkylierte Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppe enthält, und R_C eine Cyangruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_3 , A , Ar , X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b' eine der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

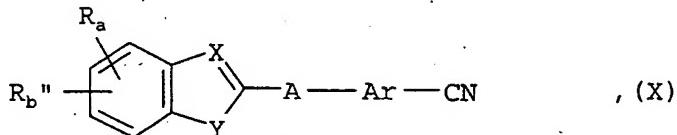
Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, und

R_{11} einen der Alkylteile bedeuten, die bei der Definition der für den Rest R_b eingangs erwähnten alkylierten Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppen erwähnt wurden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethanol, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine acylierte Sulfimidoylgruppe enthält, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c , A , Ar , X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b'' einen der für R_b eingangs erwähnten Reste, der eine Sulfimidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_{12} einen der Acylteile bedeutet, die bei der Definition der für den Rest R_b eingangs erwähnten acylierten Sulfimidoylgruppen erwähnt würden, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XI wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und

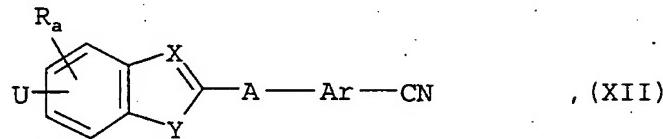
- 30 -

150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂-, R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkylen- oder R₅NR₆-CO-NR₄-Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und U eine HO-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, HO-CO- oder HO-SO₂-, darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan

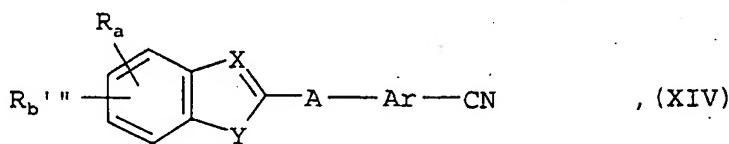
- 31 -

gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₃-CO-C₃-5-cycloalkylengruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



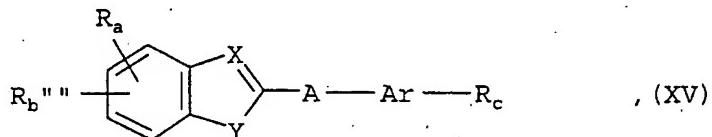
in der

R_a , A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b''' eine $R_3\text{-}(HCOH)\text{-}C_{3\text{-}5}\text{-cycloalkylengruppe}$ darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ether, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Eisessig oder Acetonitril in Gegenwart eines Oxidationsmittel wie Mangandioxid, Kaliumpermanganat, Kaliumdichromat, Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid oder Dimethylsulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 25°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellt, der eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpfte Methylgruppe enthält, welche mit einer gegebenenfalls substituierten Aminogruppe substituiert ist:

Reduktive Aminierung eines Ketons der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c , A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b''' einen der für R_b eingangs erwähnten Reste darstellt, der über eine Carbonylgruppe mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpft ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

H — R_{13} , (XVI)

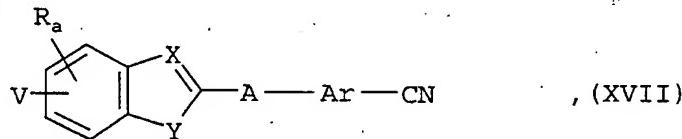
in der

R_{13} eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt, wie diese für R_b eingangs erwähnt wurde, wenn R_b eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil über eine durch eine gegebenenfalls substituierten Aminogruppe substituierte Methylgruppe verknüpft ist.

Die reduktive Aminierung wird in Gegenwart eines Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Reduktionsmittel wie einem komplexen Metallhydrid, z.B. mit Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, vorzugsweise bei einem pH-Wert zwischen 6 und 7 oder mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 30°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste und R_c eine Cyangruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und V eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁₄ einen der für R_b eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste darstellt und

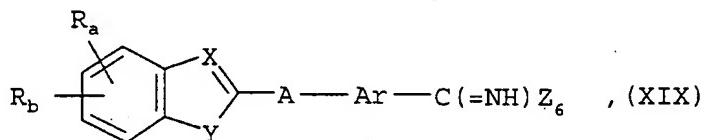
Z₅ einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C₁₋₃-Alkyl)-Zinngruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Toluol/Wasser, Dimethoxyethan oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Phosphins wie Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Gegenwart ei-

ner Base wie Natriumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt.

j) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_b, A, Ar; X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₆ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₁₅ und R₁₆, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

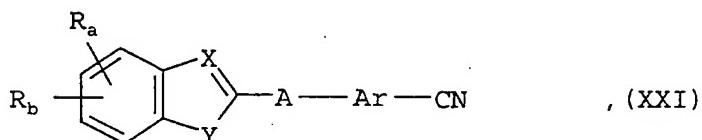
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel XX oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

- 35 -

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XIX erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

k) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_C eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist:

Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_b, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen.

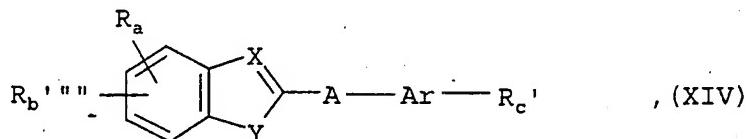
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan oder Dioxan/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

l) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_C wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_b wie eingangs erwähnt definiert ist

- 36 -

und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_b' und R_c' die für R_b und R_c eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_b eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_b wie eingangs erwähnt definiert ist,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie eingangs erwähnt definiert ist oder R_b wie eingangs erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

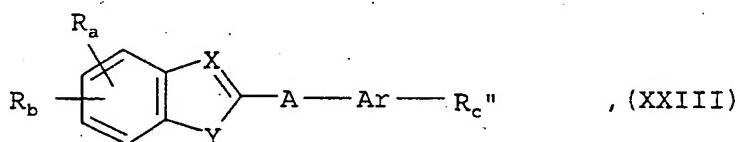
Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Sodiumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der Formel XXII beispielsweise die tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylygruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel XXII beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

m) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

R_a, R_b, A, Ar, X und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und R_c" eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₇ - R₁₇ , (XXIV)

in der

R₁₇ eine C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppe oder den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und Z₇ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine p-Nitrophenylgruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen

Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XXIV, in der Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe darstellt, so kann diese durch Umsetzung mit einem Halogenessigsäurederivat, durch anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine O-Alkyl-phosphinylgruppe enthält, so kann diese mittels Etherspaltung in eine entsprechende Phosphinylverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Halogenatom enthält, so kann diese mittels Dehalogenierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Chinolylgruppe enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Tetrahydrochinolylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols,

- 41 -

gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Dehalogenierung und katalytische Hydrierung wird Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Die nachträgliche Etherspaltung erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsi-

- 42 -

lan/Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtempe-

- 44 -

ratur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XXIV, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel III wird beispielsweise von Jack Robinson in J. Chem. Soc. 1941, 744, die der Benzimidazole von Katritzky und Rees in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Oxford, Pergamon Press, 1984, die der Benzthiazole und Benzoxazole von Schaumann in Hetarene III, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1993, die der Benzofurane von Mustafa in Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 29, New York, Wiley 1974, die der Sulfoximide von Johnson in Accounts in Chemical Research 6, 341 (1973), die der Phosphinsäuren von Regitz in Phosphor-Verbindungen 1 und 2, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. 12, Verlag Thieme, Stuttgart 1993, und die der Boronsäuren von Sieckus in Pure and Applied Chemistry 66, 2155 (1994) beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

eine Verbindung der allgemeinen Formeln IV, XV,VIII, X, XII, XIV und XVII durch Cyclisierung einer entsprechenden substituierten Verbindung und erforderlichenfalls anschließende Reduktion einer im Phenylteil vorhandenen Nitrogruppe, Acylierung, Amidierung und/oder Halogenierung,

- 45 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Sulfonylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,

eine Verbindung der allgemeinen Formeln XIX, XXI, XXII und XXIII zweckmässigerweise nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/- oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinäsüre oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfel-

säure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Methyl-oxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_C eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_C eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer

- 47 -

Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4- [(5- (N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl)-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

B = 4- [(5- (N-Carboxymethylaminoacetyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

C = 4- [(5- (N- (2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid,

D = 4- [(5- (N- (2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid,

E = 4- [(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

F = 4- [(5- (N-Cyclopentyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

G = 4- [(5- (N-cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid,

H = 4- [(5- (1-Pyrrolidinocarbonylcyclopropyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und

I = 4- [5- (N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

- 48 -

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material:-Plasma, aus humanem Citratblut,
-PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),
-Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg
(ORH 056/57),
-Diethylbarbiturataacetat-Puffer, Behring Werke, Mar-
burg-(ORWH 60/61);
-Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aTTP-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aTTP-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

- 49 -

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	aTTP-Zeit (ED ₂₀₀ in µM)
A	0.92
B	0.55
C	5.60
D	3.80
E	0.25
F	0.35
G	0.82
H	0.50
I	1.00

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reooclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

- 50 -

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-Nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

3.1 g (0.02 Mol) 4-Nitro-o-phenylen diamin und 3.7 g (0.023 Mol) 4-Cyanophenylessigsäure werden in 30 ml Phosphoroxychlorid 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Methanol (50:1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Essigester/Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (38 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

C₁₅H₁₀N₄O₂ (278.3)

Massenspektrum: M⁺ = 278

b. 4-[(5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.4 g (5.0 mMol) 4-[(5-Nitro-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 2.6 g (15 mMol) Kaliumcarbonat x 2 H₂O und 0.84 g (6.0 mMol) Methyliodid werden in 60 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

c. 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.1 g (37.6 mMol) 4-[(5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 30 ml Methanol und 40 ml

Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.2 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 60 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (30:1) eluiert.

Ausbeute: 0.3 g (30 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₆H₁₄N₄ (262.3)

Massenspektrum: M⁺ = 262

d. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-
methyl-benzonitril]

300 mg (11.4 mMol) 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 200 mg (11.4 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid werden in 10 ml Pyridin eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 ml Wasser zugesetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Essigester versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Substanz langsam kristallisiert. Der Essigester wird abgedampft und der kristalline Rückstand abgesaugt.

Ausbeute: 380 mg (83 % der Theorie),

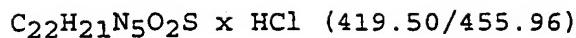
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-
methyll-benzamidin-hydrochlorid]

430 mg (1.07 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 30 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 30 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.0 g (10.7 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (5:1) eluiert. Entsprechende Fraktionen werden eingeengt, mit Ether verrieben und abgesaugt.

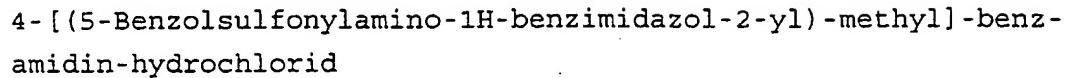
Ausbeute: 170 mg (29 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5:1)



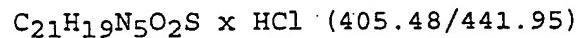
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$

Beispiel 2



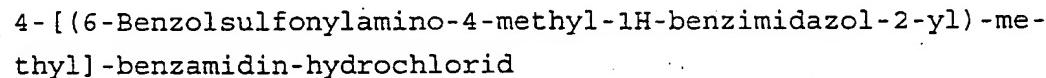
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,



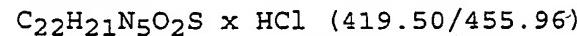
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 406$

Beispiel 3



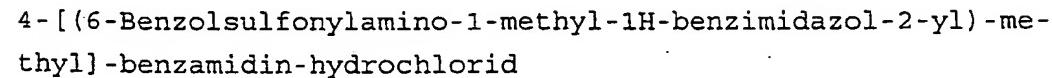
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 38 % der Theorie.



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$

Beispiel 4

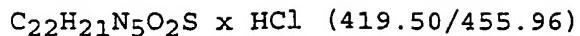


Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 23 % der Theorie

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 5:1)

- 54 -



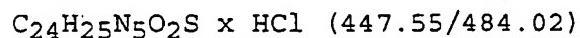
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$

Beispiel 5

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid.

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 448$

Beispiel 6

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 39 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 448$

Beispiel 7

4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-chlorbenzol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Anilin und 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

b. 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-N-methyl-anilin

6.0 g (0.019 Mol) 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-chlorbenzol und 40 ml Methylaminlösung (40%ig in H₂O) werden in einer Bombe zwei Stunden auf 130°C erhitzt. Der Inhalt wird mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (86 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-Phenylaminosulfonyl-2-amino-N-methyl-anilin

5.0 g (0.016 Mol) 4-Phenylaminosulfonyl-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 300 ml Essigester und 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1.0 g Raney-Nickel bei 60°C mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, 40 ml methanolische Salzsäure zugesetzt und die Lösung eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether/Essigester kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

d. 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Phenylaminosulfonyl-2-amino-N-methyl-anilin-hydrochlorid und 4-Cyano-phenylessigsäure in Phosphoroxychlorid.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

e. 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammöniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

C₂₂H₂₁N₅O₂S x HCl (419.5/456.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 420

- 56 -

Beispiel 8

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$

Beispiel 9

4-[(5-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$

Beispiel 10

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.58/528.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

- 57 -

Beispiel 11

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

200 mg (0.379 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1 ml 2N Natronlauge 90 Minuten bei 40°C gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (91 % der Theorie),

C₂₃H₂₁N₅O₄S (463.53)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 464

Beispiel 12

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Bromessigsäureethylester in Kaliumcarbonat/Aceton.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Amoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₄H₂₃N₅O₄S x HCl (505.62/542.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 506

(3M + 2H)⁺⁺ = 758.8

Beispiel 13

4-[(5-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

0.6 g (1.1 mMol) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und 0.22g (5.5 mMol) Natriumhydroxid werden in 15 ml Wasser und 10 ml Ethanol zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.3 g (53 % der Theorie),

C₂₄H₂₃N₅O₄S x HCl (477.54/514.00)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

Beispiel 14

4-[(5-(N-Benzyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-Methansulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[(5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b. 4-[(5-(N-Benzyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Methansulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in Aceton.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

- 59 -

c. 4-[(5-(N-Benzyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Benzyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{24}H_{25}N_5O_2S \times HCl$ (447.55/484.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

Beispiel 15

4-[(5-(Naphthalin-1-yl-methyl)-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-1-yl-methyl)-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (497.62/534.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 16

4-[(5-(Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (469.57/506.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$

- 60 -

Beispiel 17

4-[(5-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{26}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (469.57/506.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 470

Beispiel 18

4-[(5-Benzylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzylsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol..

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (433.53/469.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 434

Beispiel 19

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{25}H_{22}N_6O_2S \times HCl$ (470.55/507.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 471

- 61 -

Beispiel 20

4-[(5-(3,5-Bis-trifluormethylphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3,5-Bis-trifluormethylphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₄H₁₉F₆N₅O₂S x HCl (555.51/591.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 556

Beispiel 21

4-[(5-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,5-Dimethoxyphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₄H₂₅N₅O₄S x HCl (479.55/516.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 480

Beispiel 22

4-[(5-(2,3,5,6-Tetramethylphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,3,5,6-Tetramethylphenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

C₂₆H₂₉N₅O₂S x HCl (475.61/512.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 476

- 62 -

Beispiel 23

4-[(5-Phenylsulfonylaminoacetylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylsulfonylaminoacetylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65 %-der Theorie,

C₂₄H₂₄N₆O₃S x HCl (476.56/513.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477

Beispiel 24

4-[(5-(N-Methyl-naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoësäurechlorid

20.1 g (0.1 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoësäure, 11 ml Thionylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid werden zusammengegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird abgedampft.

Ausbeute: 21.9 g (100 % der Theorie).

b. 4-Chlor-3-nitro-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid

Zu einer Lösung von 2.8 g (0.02 Mol) 1-Naphthylamin und 2.0 g (0.02 Mol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 15-20°C eine Lösung von 4.4 g (0.02 Mol) 4-Chlor-3-nitrobenzoësäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abgedampft und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenechlorid eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5.9 g (90 % der Theorie).

- 63 -

c. 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid

3.2 g (0.01 Mol) 4-Chlor-3-nitro-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid und 1.1 g (0.01 Mol) Kalium-tert.-butylat werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 1 ml Methyliodid dazu und röhrt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert.

Ausbeute: 3.2 g (94% der Theorie),

Schmelzpunkt: 118-120°C.

d. 4-Methylamino-3-nitro-N-methyl-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid

3.0 g (8.83 mMol) 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid und 30 ml Methylaminlösung (40%ig in H₂O) werden in einer Bombe 14 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung auf Wasser gegossen, der Rückstand abgesaugt und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird.

Ausbeute: 2.9 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Etanol = 50:1)

e. 4-Methylamino-3-amino-N-methyl-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid

2.9 g (8.6 mMol) 4-Methylamino-3-nitro-N-methyl-N-(naphthalin-1-yl)-benzamid werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zugebung von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle (20 %) zwei Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 2.6 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

f. 4-[(5-(N-Methyl-naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

483 mg (3:0 mMol) 4-Cyanophenylsäure und 486 mg (3.0 mMol) Carbonyldiimidazol werden in 20 ml Tetrahydrofuran

- 64 -

gelöst und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man 916 mg 5-(Naphthalin-1-yl-methylaminocarbonyl)-2-methylaminoanilin dazu und röhrt weitere 3 Stunden bei 50°C. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit 30 ml Eisessig versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenechlorid/Ethanol 99:1, 98:1 und 97:1 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand wird mit Aceton/Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 970 mg (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 266-268°C

g. 4-[(5-(N-Methyl-naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-naphthalin-1-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

C₂₈H₂₅N₅O x HCl (447.55/484.01)

Massenspektrum: M⁺ = 447

Beispiel 25

4-[(5-Phenylmethylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenylmethylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95.5% der Theorie,

C₂₄H₂₃N₅O x HCl (397.49/433.96)

Massenspektrum: M⁺ = 397

- 65 -

Beispiel 26

4-[(5-(N-Phenyl-n-butylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-n-butylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₅O x HCl (439.57/476.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 440

Beispiel 27

4-[(4-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(4-Benzolsulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₂H₂₁N₅O₂S x HCl (419.50/455.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 420

Beispiel 28

4-[(5-(N-Methylaminocarbonyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-mesylat

700 mg (1.6 mMol) 4-[(5-N-(Methylaminocarbonyl-N-phenylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 222 mg (3.2 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 170 mg (1.6 mMol) Natriumcarbonat werden in 100 ml Methanol und 4 ml Wasser 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 150 mg Methansulfonsäure und 500 mg Raney-Nickel wird das Gemisch bei Raumtemperatur und 5 atm mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, der Rückstand wird eingedampft und an

- 66 -

Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (8:2) eluiert wird.

Ausbeute: 680 mg (77 % der Theorie),

C₂₆H₂₆N₆O₂ x CH₃SO₃H (454.54/550.64)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 455

Beispiel 29

4-[(6-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₉H₂₇N₅O₄S x HCl (541.64/578.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 542

Beispiel 30

4-[(4-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(4-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C₂₆H₂₃N₅O₂S x HCl (469.57/506.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470

Beispiel 31

4-[(5-(N-(2-Morpholino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Morpholinol-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-

- 67 -

2-yl) -methyl] -benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C₃₁H₃₃N₇O₃S x 2 HCl (583.72/656.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 584

Beispiel 32

4- [(5- (N- (2-Morpholino-2-oxo-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl] -benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4- [(5- (N- (2-Morpholino-2-oxo-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl] -benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

C₃₁H₃₁N₇O₄S x HCl (597.70/634.17)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 598

Beispiel 33

4- [(5- (N- (3-Ethoxycarbonyl-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl] -benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4- [(5- (N- (3-Ethoxycarbonyl-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl] -benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₃₁H₃₂N₆O₄S x HCl (584.71/621.17)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 585

- 68 -

Beispiel 34

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{29}H_{28}N_6O_4S \times HCl$ (556.65/593.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 557

$(M+Na)^+$ = 579

$(M+2H)^{++}$ = 279

Beispiel 35

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzoylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzoylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 470

Beispiel 36

4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl)-phenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl)-phenylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.6/528.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 492

- 69 -

Beispiel 37

4-[(5-(N-Methyl-pyridin-3-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-pyridin-3-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.48/434.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$

Beispiel 38

4-[(5-(N-Methyl-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.48/434.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$

Beispiel 39

4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$

- 70 -

Beispiel 40

4-[(5-(N-Phenyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

C₂₇H₃₀N₆O x 2 HCl (454.59/527.50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 455

Beispiel 41

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₂₇H₂₄N₆O₄S x HCl (528.60/565.05)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 529

(M+Na)⁺ = 551

Beispiel 42

4-[(5-(N-(3-Carboxy-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

C₂₉H₂₈N₆O₄S x HCl (556.65/593.10)

- 71 -

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 557
 $(M+Na)^+$ = 579

Beispiel 43

4-[(5-(N-(2-Morpholino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbonyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Morpholino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbonyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$C_{31}H_{31}N_7O_4S \times 2 HCl$ (597.7/670.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 598

Beispiel 44

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-n-propyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{30}H_{33}N_7O_2S \times 2 HCl$ (555.71/663.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 556

$(M+2H)^{++}$ = 278.8

- 72 -

Beispiel 45

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₇O₂S x 2HCl (541.68/612.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 542

Beispiel 46

4-[(5-(N-Benzoyl-N-carboxymethyl-amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Benzoyl-N-ethoxy-carbonylmethyl-amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₅H₂₃N₅O₃ x HCl (441.50/447.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 442

(M+Na)⁺ = 464

Beispiel 47

4-[(5-(3-Carboxyphenyl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl-phenyl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

C₂₃H₂₁N₅O₄S x HCl (463.50/499.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 464

Beispiel 48

4-[(5-(N-Phenyl-N-carboxymethyl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 68 % der Theorie

C₂₅H₂₃N₅O₃ (441.50/477.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 442

Beispiel 49

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₂₅H₂₇N₅O₂S x HCl (461.58/498.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 50

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

C₂₉H₃₃N₅O₄S x HCl (547.68/584.14)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 548

- 74 -

Beispiel 51

4-[(5-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 45 %-der Theorie,

$C_{26}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (475.62/512.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 476

Beispiel 52

4-[(5-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-n-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 62 % der Theorie

$C_{27}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (519.63/556.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 520

Beispiel 53

4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (497.61/534.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 498

- 75 -

Beispiel 54

4-[(5-((N-Pyridin-3-yl-carbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Pyridin-3-yl-carbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54 %-der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.5/434.95)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

Beispiel 55

4-[(5-((N-Pyridin-4-yl-carbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Pyridin-4-yl-carbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{23}H_{22}N_6O \times HCl$ (398.5/434.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$

Beispiel 56

4-[(5-(Pyridin-3-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Pyridin-3-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{21}H_{20}N_6O_2S \times HCl$ (420.5/456.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

- 76 -

Beispiel 57

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-ethoxy-carbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64.5 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₅O₆S x HCl (577.67/614.14)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 578

Beispiel 58

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 11.1% der Theorie,

C₂₈H₃₂N₆O₄S x 2 HCl (548.68/621.6)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 549

(M+2H)⁺⁺ = 275.1

Beispiel 59

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 77 -

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (491.58/528.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

Beispiel 60

4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl-n-propylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(3-Ethoxycarbonyl-n-propylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41.7 % der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_5O_4 \times HCl$ (465.56/502.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 466$

Beispiel 61

4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56.4 % der Theorie,

$C_{23}H_{27}N_5O_4 \times HCl$ (437.51/473.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 438$

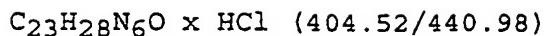
Beispiel 62

4-[(5-(N-Methyl-piperidin-1-yl-carbonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-piperidin-1-yl-carbonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

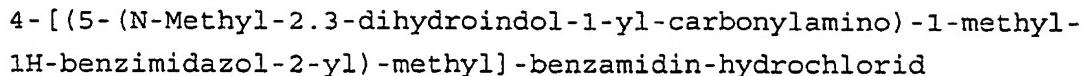
Ausbeute: 55 % der Theorie,

- 78 -



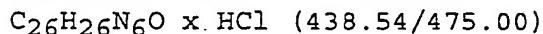
Massenspektrum: $M^+ = 404$

Beispiel 63



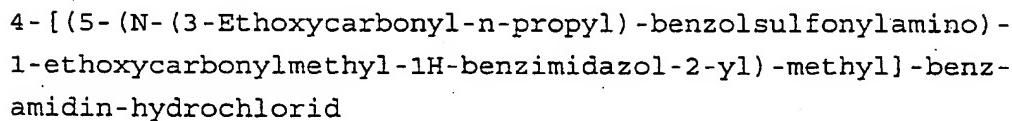
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,



Massenspektrum: $M^+ = 438$

Beispiel 64



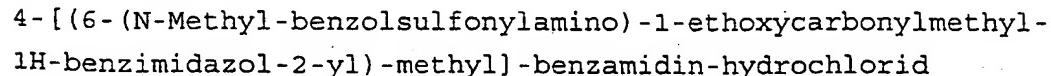
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-n-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59.5 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+\text{H})^+ = 606$

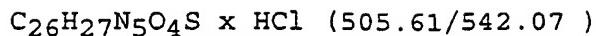
Beispiel 65



Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(N-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

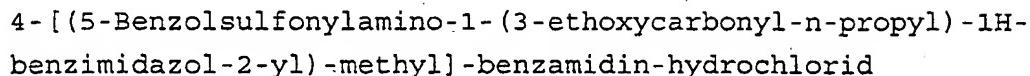
Ausbeute: 45 % der Theorie,

- 79 -



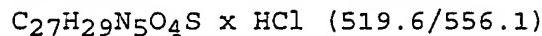
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 506$

Beispiel 66



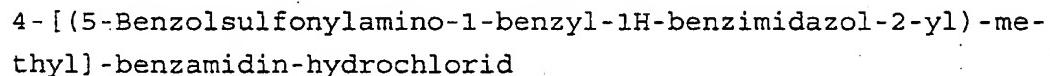
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 520$

Beispiel 67



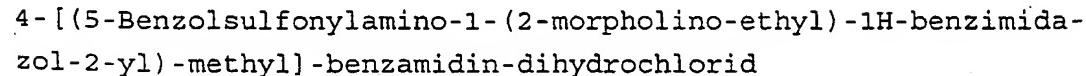
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,



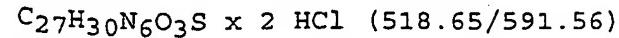
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 496$

Beispiel 68



Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 519$

- 80 -

Beispiel 69

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{25}H_{28}N_6O_2S \times 2 HCl$ (476.6/549.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$

Beispiel 70

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_5O_6S \times HCl$ (605.7/642.2)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606$

Beispiel 71

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{32}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (581.7/618.2)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 582$

- 81 -

Beispiel 72

4-[(5-(N-(N'-Phenyl-methylaminocarbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(N'-Phenyl-methylaminocarbonyl)-methylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

C₂₅H₂₆N₆O x HCl (426.52/462.98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 427

Beispiel 73

4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₃₁H₃₁N₇O₅S x HCl (613.70/650.16)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 614

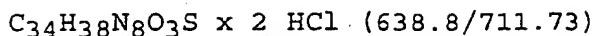
Beispiel 74

4-[(5-(N-(4-Dimethylaminopiperidino carbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(4-Dimethylaminopiperidino carbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

- 82 -



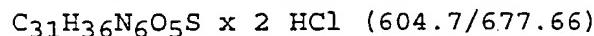
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 639$

Beispiel 75

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 605$

Beispiel 76

4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 577$

Beispiel 77

4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

- 83 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 553$

Beispiel 78

4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,



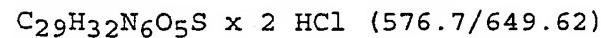
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 576$

Beispiel 79

4-[(5-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-di-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 87 % der Theorie,



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 577$

Beispiel 80

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 84 -

imidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{29}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (562.7/635.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 563$

$(M+2H)^{++} = 282$

Beispiel 81

4-[(5-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/-Wasser.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{30}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (553.65/590.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 554$

Beispiel 82

4-[(5-(N-(Carboxymethylaminoacetyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(Ethoxycarbonylmethylaminoacetyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{29}H_{27}N_7O_5S \times HCl$ (585.65/622.11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 586$

$(M+Na)^+ = 608$

- 85 -

Beispiel 83

4-[(5-(N-Carboxymethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₂₇H₃₀N₆O₄S x 2 HCl (534.65/607.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535

Beispiel 84

4-[(5-(N-(4-Methylpiperazinocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(4-Methylpiperazinocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₃₂H₃₄N₈O₃S x 2 HCl (610.74/683.67)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 611

Beispiel 85

4-[(5-(N-(N'-(2-Dimethylaminoethyl)-ethylaminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(N'-(2-Dimethylaminoethyl)-ethylaminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 86 -

Ausbeute: 95 % der Theorie,
 $C_{33}H_{38}N_8O_3S \times 2 HCl$ (626.79/699.71)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 627$

Beispiel 86

4-[(5-(N-[(1-Ethoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-ethylamino)-carbonylmethyl]-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-[(1-Ethoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-ethylamino)-carbonylmethyl]-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_8O_6S \times HCl$ (670.75/707.21)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 671$

Beispiel 87

4-[(5-(N-(4-(2-Morpholinocarbonylmethyl)-piperazinocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(4-(2-Morpholinocarbonylmethyl)-piperazinocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,
 $C_{37}H_{41}N_9O_5S \times 2 HCl$ (723.87/796.79)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 724$

- 87 -

Beispiel 88

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

C₂₉H₃₄N₆O₄S x 2 HCl (562.71/635.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 563

Beispiel 89

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₃₂H₃₅N₇O₄S x 2 HCl (613.75/686.68)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 614

Beispiel 90

4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Aminocarbonylmethyl-benzolsulfonylamino)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 88 -

Ausbeute: 83 % der Theorie,
 $C_{27}H_{31}N_7O_3S \times 2 HCl$ (533.7/606.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$

Beispiel 91

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-trihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-morpholino-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,
 $C_{31}H_{39}N_7O_3S \times 3 HCl$ (589.8/699.18)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 590$
 $(M+2H)^{++} = 295.8$

Beispiel 92

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70 % der Theorie,
 $C_{31}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (590.7/663.62)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591$

- 89 -

Beispiel 93

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

C₃₂H₃₄N₆O₂S x 2 HCl (566.7/639.62)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 567

Beispiel 94

4-[(5-(N-[(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethylamino)-carbonylmethyl]-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-[(1-Ethoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-ethylamino)-carbonylmethyl]-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

C₃₁H₃₀N₈O₆S x HCl (642.70/679.16)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 643

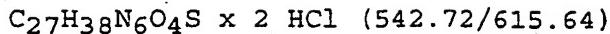
Beispiel 95

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-n-butansulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-n-butansulfonylamino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

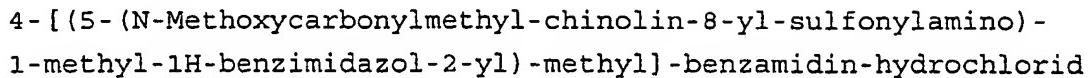
Ausbeute: 77 % der Theorie,

- 90 -



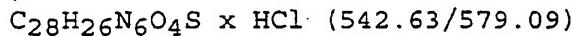
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$

Beispiel 96



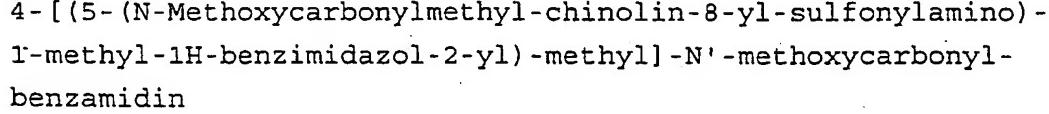
Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie,



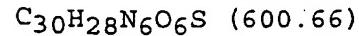
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$
 $(M+2H)^{++} = 272$
 $(M+H+\text{Na})^{2+} = 283$

Beispiel 97



0.7 g (1.2 mMol) 4-[(5-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und 0.66 g (4.8 mMol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Wasser und 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0.12 g (1.3 mMol) Methylchloroformiat 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid/Methanol 40:1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.26 g (36 % der Theorie),



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 601$
 $(M+\text{Na})^+ = 623$

- 91 -

Beispiel 98

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-ethoxycarbonylmethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₃₀H₃₁N₇O₄S x HCl (585.67/622.13)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 586

Beispiel 99

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₃₁H₃₇N₇O₅S x 2 HCl (619.76/692.68)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 620

(M+2H)⁺⁺ = 310.8

Beispiel 100

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-n-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-n-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 92 -

Ausbeute: 83 % der Theorie,
 $C_{33}H_{36}N_6O_2S \times 2 HCl$ (580.8/653.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 581
 $(M+2H)^{++}$ = 291

Beispiel 101

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 94 % der Theorie,
 $C_{29}H_{33}N_7O_5S \times 2 HCl$ (591.71/664.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 592

Beispiel 102

4-[(5-(N-(2-Methyl-propyloxycarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-methoxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-(2-Methyl-propyloxycarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Methylchloroformiat in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 25 % der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_6O_6S$ (642.74)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 643
 $(M+Na)^+$ = 665

- 93 -

Beispiel 103

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₉H₂₈N₆O₄S x HCl (556.65/593.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 557

Beispiel 104

4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

C₂₅H₂₂N₆O₂S x HCl (470.55/507.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

Beispiel 105

4-[(5-(N-(2-Pyrrolidino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Pyrrolidino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₃₄H₃₆N₆O₂S x 2 HCl (592.8/665.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 593

(M+2H)⁺⁺ = 297

- 94 -

Beispiel 106

4-[(5-(N-(2-Pyrrolidino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e 4-[(5-(N-(2-Pyrrolidino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

C₃₃H₄₀N₆O₄S x 2 HCl (616.8/689.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 617

(M+2H)⁺⁺ = 309

Beispiel 107

4-[(5-(N-(3-Piperidino-n-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Piperidino-n-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₃₆H₄₀N₆O₂S x 2 HCl (620.8/693.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 621

Beispiel 108

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

C₂₆H₂₇N₅O₄S x HCl (505.60/542.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 506

- 95 -

Beispiel 109

4-[(5-(N-carboxymethyl-isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-ethoxycarbonylmethyl-isochinolin-5-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₇H₂₄N₆O₄S × HCl (528.60/565.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 529

Beispiel 110

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₃₂H₄₀N₆O₄S × 2 HCl (604.8/677.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 605

Beispiel 111

4-[(5-(N-(3-Piperidino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Piperidino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 96 -

Ausbeute: 72 % der Theorie,
 $C_{35}H_{44}N_6O_4S \times 2 HCl$ (644.8/717.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 645$

Beispiel 112

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-carboxy-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 79 % der Theorie,
 $C_{30}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (576.7/649.6)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 577$

Beispiel 113

4-[(5-(N-(3-Piperidino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-carboxy-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 4-[(5-(N-(3-Piperidino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 64 % der Theorie,
 $C_{33}H_{40}N_6O_4S \times 2 HCl$ (616.8/689.7)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 617$

- 97 -

Beispiel 114

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₃₄H₃₆N₆O₄S x 2 HCl (624.8/697.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 625

Beispiel 115

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl)-ethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

C₃₀H₃₆N₆O₄S x 2 HCl (576.73/651.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 577

Beispiel 116

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 98 -

Ausbeute: 81 % der Theorie,
 $C_{31}H_{38}N_6O_4S \times 2 HCl$ (590.75/663.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 591
 $(M+2H)^{++}$ = 296

Beispiel 117

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-carboxy-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 44-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 92 % der Theorie,
 $C_{28}H_{32}N_6O_4S \times 2 HCl$ (548.67/621.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 549

Beispiel 118

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-carboxy-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-benzolsulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 42 % der Theorie,
 $C_{29}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (548.67/621.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 549

- 99 -

Beispiel 119

4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-carboxy-propyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Phenyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₇H₂₇N₅O₃ x HCl (469.55/506.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470

Beispiel 120

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₆H₃₆N₆O₄S x 2 HCl (528.68/601.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 529

Beispiel 121

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 100 -

Ausbeute: 94 % der Theorie,
 $C_{25}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (514.65/587.57)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515$

Beispiel 122

4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylaminosulfonyl)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylaminosulfonyl)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,
 $C_{26}H_{30}N_6O_2S \times 2 HCl$ (490.6/563.6)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$

Beispiel 123

4-[(5-(N-Methyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-isobutyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Methyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäure-isobutylester in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 41 % der Theorie,
 $C_{33}H_{34}N_6O_6S$ (642.75)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$
 $(M+Na)^+ = 665$

- 101 -

Beispiel 124

4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-methansulfonylamino)-1-(2-carboxy-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 4-[(5-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₄H₃₂N₆O₄S x 2 HCl (500.62/573.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 501

Beispiel 125

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(2-carboxy-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₂₃H₃₀N₆O₄S x 2 HCl (486.6/559.52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 487

Beispiel 126

4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-cyclohexyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäure-cyclohexylester in Aceton/Wasser.

- 102 -

Ausbeute: 61 % der Theorie,

C₃₆H₃₈N₆O₆S (682.81)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 683

(M+Na)⁺ = 705

Beispiel 127

4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-benzyloxycarbonylbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurebenzylester in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₃₇H₃₄N₆O₆S (690.79)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 691

(M+Na)⁺ = 713

Beispiel 128

4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidino)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidino)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

C₂₂H₂₈N₆ x 2 HCl (376.51/449.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

- 103 -

Beispiel 129

4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Dimethylamino-piperidino)-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

$C_{27}H_{36}N_6O_2 \times 2 HCl$ (476.63/549.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$

Beispiel 130

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

$C_{28}H_{39}N_7O_5S \times 2 HCl$ (585.74/658.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 586$

Beispiel 131

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

$C_{26}H_{36}N_6O_4S \times 2 HCl$ (528.69/601.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 529$

- 104 -

Beispiel 132

4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethyloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäure-ethylester in Aceton/Wasser.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₃₂H₃₂N₆O₆S (628.71)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 629

Beispiel 133

4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

C₂₈H₃₆N₆O₃ x HCl (504.64/541.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 505

(M+2H)⁺⁺ = 253

Beispiel 134

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-ethyloxycarbonyl-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

- 105 -

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$C_{30}H_{28}N_6O_6S$ (600.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 601

$(M-H)^-$ = 599

$(M+Na)^+$ = 623

Beispiel 135

4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino)-1-(3-carboxy-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_6O_3 \times HCl$ (476.59/513.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 477

Beispiel 136

4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e 4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{33}H_{41}N_7O_5S \times 2 HCl$ (647.81/720.74)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 648

$(M+2H)^{++}$ = 324.8

- 106 -

Beispiel 137

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-aminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-aminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₂₇H₃₈N₆O₄S x 2 HCl (542.7/615.6)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 543

Beispiel 138

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-aminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-aminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

C₂₅H₃₄N₆O₄S x 2 HCl (514.7/587.6)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 515

Beispiel 139

4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

- 107 -

Ausbeute: 78 % der Theorie,
 $C_{31}H_{37}N_7O_5S \times 2 HCl$ (619.76/692.69)
 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 620
 $(M+2H)^{++}$ = 311
 $(M+H+Na)^{++}$ = 322

Beispiel 140

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-(3-carboxy-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Na-triumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 86 % der Theorie,
 $C_{25}H_{34}N_6O_4S \times 2 HCl$ (514.7/587.6)
 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 515

Beispiel 141

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-phenylamino-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,
 $C_{28}H_{30}N_6O_4 \times HCl$ (514.6/551.05)
 Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 515

- 108 -

Beispiel 142

4-[(5-(N-Carboxymethylaminocarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₆O₄ x HCl (498.55/535.13)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499

Beispiel 143

4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylaminosulfonyl)-1-(3-carboxy-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(2-Dimethylaminoethylaminosulfonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

C₂₃H₃₀N₆O₄S x 2 HCl (486.6/559.5)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 487

Beispiel 144

4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonyl-amino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

2.7 g (6.1 mMol) 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 0.85 g (6.1 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid und 1.5 g (15 mMol) Triethylamin

- 109 -

werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2.4 g (7.5 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol 99:1 und 98:2 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 1.9 g (59 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 166-168°C.

b. 4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonyl-amino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4-[(5-Benzolsulfonyl-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 2-(Chlormethyl)-N-methyl-piperidin und Kaliumcarbonat in Aceton.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

C₃₄H₃₈N₆O₅S (642.79)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 643

c. 4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonyl-amino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

C₃₄H₄₁N₇O₅S x 2 HCl (659.82/732.75)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 660

(M+2H)⁺⁺ = 330.7

- 110 -

Beispiel 145

4-[(5-(N-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salz/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

C₃₂H₃₃N₇O₅S x HCl (627.73/664.19)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 628

Beispiel 146

4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-piperidinocarbonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C₂₉H₃₂N₆O x HCl (480.62./517.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 481

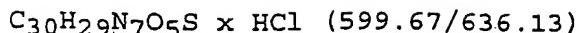
Beispiel 147

4-[(5-(N-(N'-Carboxymethyl-N'-methyl-aminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(N'-Ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminocarbonylmethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

- 111 -



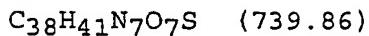
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 600$

Beispiel 148

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-cyclohexyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurecyclohexylester in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 48 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 740$

$(M+2H)^{++} = 370.8$

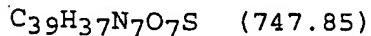
$(M+H+\text{Na})^{++} = 381.6$

Beispiel 149

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-benzyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Chlorameisensäurebenzylester in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 38 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 748$

$(M+\text{Na})^+ = 770$

$(M+H+\text{Na})^{++} = 385.2$

- 112 -

Beispiel 150

4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(1-Methyl-piperidin-2-yl-methyl)-benzolsulfonylamino)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₃₂H₃₇N₇O₅S x 2 HCl (631.77/704.7)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 632

(M+2H)⁺⁺ = 316.8

Beispiel 151

4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonyl)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Dimethylaminoethylaminocarbonyl)-1-(ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C₂₆H₃₃N₇O₄ x 2 HCl (507.61/580.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 508

Beispiel 152

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 113 -

Ausbeute: 82 % der Theorie,

C₂₂H₃₀N₆O₂S x 2 HCl (442.6/515.5)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 443

Beispiel 153

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Cyclohexylcarbonylamino-2-nitro-fluorbenzol

15.6 g (0.1 Mol) 4-Fluor 3-nitro-anilin und 17.9 g (0.11 Mol) Cyclohexylcarbonsäurechlorid werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 12.1 g (0.12 Mol) Triethylamin 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 17.1 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Petrolether = 9:1)

b. 4-[4-Cyclohexylcarbonylamino-2-nitro-phenylamino]buttersäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-Cyclohexylcarbonylamino-2-nitro-fluorbenzol, Aminobuttersäure-tert.butylester und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

c. 4-[4-Cyclohexylcarbonylamino-2-amino-phenylamino]buttersäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 4-[4-Cyclohexylcarbonyl-amino-2-nitro-phenylamino]buttersäure-tert.butylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 114 -

d. 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-tert.butyloxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

0.65 g (4.0 mMol) 4-Cyanophenylessigsäure und 0.65 g (4.0 mMol) N,N'-Carbonyldimidazol werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1.3 g (3.5 mMol) 4-[4-Cyclohexylcarbonylamino-2-amino-phenylamino]buttersäure-tert.butylester wird weitere 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft und der Rückstand mit 30 ml Eisessig 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand auf Wasser gegossen, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid/Methanol 50:1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.9 g (52 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-tert.butyloxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C₂₈H₃₅N₅O₃ x HCl (489.62/526.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 154

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 115 -

Ausbeute: 79 % der Theorie,
 $C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.64/540.11)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$

Beispiel 155

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(3-carboxy-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-amino-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/-Wasser.

Ausbeute: 100 % der Theorie,
 $C_{26}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (461.57/498.03)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$

Beispiel 156

4-[(5-Cyclohexylcarbonylamino-1-(4-carboxy-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-amino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 98 % der Theorie,
 $C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.59/512.05)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

Beispiel 157

4-[(5-Cyclohexylmethylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylmethylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 116 -

Ausbeute: 67 % der Theorie,
 $C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.66/540.12)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$

Beispiel 158

4-[(5-(N-Cyclohexyl-methylaminocarbonyl)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclohexyl-methylaminocarbonyl-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,
 $C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.66/540.12)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$

Beispiel 159

4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e 4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,
 $C_{29}H_{37}N_5O_3 \times HCl$ (503.65/540.11)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 504$

Beispiel 160

4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 117 -

Ausbeute: 87 % der Theorie,
 $C_{30}H_{39}N_5O_3 \times HCl$ (517.68/554.15)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 518$

Beispiel 161

4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(3-carboxy-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 44 % der Theorie,
 $C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.59/512.06)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

Beispiel 162

4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(4-carboxy-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Methyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser.

Ausbeute: 47 % der Theorie,
 $C_{28}H_{35}N_5O_3 \times HCl$ (489.62/526.08)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$

Beispiel 163

4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 118 -

Ausbeute: 61 % der Theorie,
 $C_{24}H_{31}N_5O_4S \times HCl$ (485.6/522.1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 486$

Beispiel 164

4-[(5-(N-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,
 $C_{25}H_{33}N_5O_4S \times HCl$ (499.6/536.1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 500$

Beispiel 165

4-[(5-(N-(3-Carboxy-propyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,
 $C_{22}H_{27}N_5O_4S \times HCl$ (457.6/494.1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$

Beispiel 166

4-[(5-(N-(4-Carboxy-butyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

- 119 -

Ausbeute: 66 % der Theorie,
 $C_{23}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (471.6/508.1)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$

Beispiel 167

4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 18 % der Theorie,
 $C_{23}H_{29}N_5O_4S \times HCl$ (471.6/508.1)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$

Beispiel 168

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methylamino-5-nitro-anilin

12.5 g (0.079 Mol) 2-Fluor-5-nitroanilin und 100 ml Methylamin (40% in Wasser) werden 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12.0 g (91 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 6:4)

b. 5-Nitro-1-methyl-benzimidazol-2-on

3.4 g (0.02 Mol) 2-Methylamino-5-nitro-anilin und 3.9 g (0.024 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.1 g (86 % der Theorie),
 $C_8H_7N_3O_3 \times HCl$ (193.17)
 Massenspektrum: $M^+ = 193$

- 120 -

c. 5-Nitro-2-chlor-1-methyl-benzimidazol

2.1 g (0.01 Mol) Phosphorpentachlorid werden in 2.5 ml Phosphoroxychlorid gelöst und nach Zugabe von 1.9 g (0.01 Mol) 5-Nitro-1-methyl-benzimidazol-2-on zwei Stunden bei 125°C gerührt. Das Solvens wird abgedampft, der Rückstand auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.6 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 4:1)

d. 4-[5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril

1.5 g (7.1 mMol) 5-Nitro-2-chlor-1-methyl-benzimidazol und 2.1 g (17.5 mMol) 4-Aminobenzonitril werden zwei Stunden bei 150°C verschmolzen. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Essigester verdünnt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

e. 4-[5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[5-Nitro-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Dimethylformamid.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

f. 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-aminol-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[5-Amino-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-amino-benzonitril und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

g. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-aminol-benzonitril]

1.0 g (2.2 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und 0.8 g (2.5 mMol) Cäsiumcarbonat werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.4 g (2.5 mMol) Bromessigsäureethylester 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 0.8 g (70 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

h. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-aminol-benzamidin-hydrochlorid]

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₂₈H₂₇N₇O₄S × HCl (557.64/594.11)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 558

Beispiel 169

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₆H₂₃N₇O₄S × HCl (529.52/565.98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 530

- 122 -

Beispiel 170

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-tert.butyloxycarbonyl-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-N'-tert.butyloxycarbonyl-benzamidin und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₃₂H₃₂N₆O₆S (628.71)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 629

Beispiel 171

4-[(5-(4-Methyl-piperazino)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Methyl-piperazino)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₂₀H₂₄N₆ x 2 HCl (348.46/421.39)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 349

Beispiel 172

4-[(5-(N-(5-Ethoxycarbonyl-pentyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(5-Ethoxycarbonyl-pentyl)-ethylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₂₆H₃₅N₅O₄S x HCl (513.7/550.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 514

- 123 -

Beispiel 173

4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 %-der Theorie,

C₂₀H₂₃N₅O₂S x HCl (397.5/434.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 398

Beispiel 174

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₄H₂₁N₇O₂S x 2HCl (471.54/544.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 472

Beispiel 175

4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-phenylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-phenylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₈H₃₁N₅O₄S x HCl (533.7/570.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 534

- 124 -

Beispiel 176

4-[(5-(N-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-isobutylaminosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-N-(4-Ethoxycarbonyl)-n-butyl-N-isobutylaminosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₇H₃₇N₅O₄S x HCl (527.7/564.2)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 528

Beispiel 177

4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₀H₂₅N₅O₂S x HCl (399.52/472.44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 400

Beispiel 178

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidinosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-sulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₂₃H₂₇N₅O₄S x HCl (469.6/506.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470

- 125 -

Beispiel 179

4-[(5-(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 90 %-der Theorie,

C₂₄H₂₀N₆O x HCl (408.5/444.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 409

Beispiel 180

4-[(5-(2-Carboxy-pyrrolidinosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidinosulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₂₁H₂₃N₅O₄S x HCl (441.5/477.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 442

Beispiel 181

4-[(5-Benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₂₄H₂₃N₅O x HCl (397.49/470.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 398

Beispiel 182

4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-tert.butylester-methylester

1.7 g (0.01 Mol) 4-Cyanophenylsuccinimide-methylester werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit 0.48 g (0.01 Mol) Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt und 15 Minuten bei 60°C gerührt. Anschließend werden 1.5 ml (0.01 Mol) Bromessigsäure-tert.butylester bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (4:1) eluiert.

Ausbeute: 1.5 g (52 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

b. 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-mono-tert.butylester

1.5 g (5.2 mMol) 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-tert.butylester-methylester und 0.6 g (15 mMol) Natriumhydroxid werden in 25 ml Ethanol und 5 ml Wasser zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Wasser extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5 % Ethanol eluiert.

Ausbeute: 950 mg (67 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(tert.butoxycarbonylmethyl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 2-(4-Cyanophenyl)-malonsäure-mono-tert.butylester und 4-Pyrrolidinosulfonyl-2-amino-N-methylanilin in N,N'-Carbonyldiimidazol/Tetrahydrofuran und Eisessig.

- 127 -

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-
(ethoxycarbonylmethyl)methyl-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(tert.butoxycarbonylmethyl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₄H₂₉N₅O₄S x HCl (483.6/520.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 484

Beispiel 183

4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

C₃₀H₃₀N₆O₄S x HCl (570.68/607.14)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 571

Beispiel 184

4-[(5-(N-(2-Carboxy-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

- 128 -

Ausbeute: 67 % der Theorie,
 $C_{28}H_{26}N_6O_4S \times HCl$ (542.63/585.09)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$

Beispiel 185

4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,
 $C_{23}H_{26}N_4O \times HCl$ (374.49/410.95)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$

Beispiel 186

4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)-benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,
 $C_{27}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (469.55/506.01)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$

Beispiel 187

4-[(5-(α -Carboxy)benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(α -Ethoxycarbonyl)-benzylaminocarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid.

- 129 -

Ausbeute: 91 % der Theorie,
 $C_{25}H_{23}N_5O_3 \times HCl$ (441.5/477.96)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$

Beispiel 188

4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(carboxymethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,
 $C_{22}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (455.5/491.96)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 456$

Beispiel 189

4-[(5-(Cyclohexyl-(α -n-propylamino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-chlorbenzol

Zu einer Mischung von 80 ml (0.78 Mol) Chlorbenzol und 30 g (0.22 Mol) Aluminiumchlorid werden bei 15-20°C 24 ml (0.18 Mol) Cyclohexancarbonsäurechlorid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei 50°C erwärmt. Nach Abkühlung wird danach mit Eiswasser/konz. Salzsäure zersetzt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum (2 mm, 105-115°C) destilliert. Die gewünschte Fraktion wird mit Wasser versetzt, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.6 g (16 % der Theorie),
 $C_{13}H_{15}ClO$ (222.72)
Massenspektrum: $M^+ = 222$

- 130 -

b. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-chlorbenzol

Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei -25°C portionsweise 6.4 g (28.8 mMol) 4-(Cyclohexylcarbonyl)-chlorbenzol gegeben. Die Lösung wird 10 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.3 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid = 2:1)

c. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 96.5 % der Theorie,

C₁₄H₁₈N₂O₃ (262.31)

Massenspektrum: M⁺ = 262

d. 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-amino-N-methyl-anilin

2.6 g (0.01 Mol) 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-nitro-N-methyl-anilin werden in 100 ml Essigester und 30 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 2.2 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-(Cyclohexylcarbonyl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, und Eisessig.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

- 131 -

f. 4-[(5-(Cyclohexyl-(α -n-propylamino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(5-(Cyclohexyl-(hydroxy)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

715 mg (2.0 mMol) 4-[(5-Cyclohexylcarbonyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 1.0 ml n-Propylamin und 1.0 g Natriumacetat werden in 30 ml Methanol, 2 ml Wasser und 2 ml Eisessig gelöst und portionsweise mit 1.5 g (39.6 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid + 1-10 % Ethanol eluiert.

Ausbeute: 100 mg (12 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.1 und 0.4 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol
= 19:1)

g. 4-[(5-Cyclohexyl-(α -n-propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Cyclohexyl-(α -n-propylamino)methyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

C₂₆H₃₅N₅ x 2 HCl (417.61/490.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 418

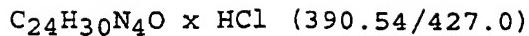
Beispiel 190

4-[(5-(Cyclohexyl-(methoxy)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-(hydroxy)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

- 132 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 391$

Beispiel 191

4-[(5-(4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

8.4 g (0.04 Mol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-oxo-buttersäure werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit 5.8 g (0.12 Mol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt und 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 8.9 ml (0.06 Mol) 1,5-Diodpentan wird das Reaktionsgemisch weitere 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt; das Tetrahydrofuran abdestilliert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (1 bis 2 %) eluiert. Ausbeute: 6.2 g (55 % d.Theorie).

b. [1-(4-Chlor-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 189b aus [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 96 % der Theorie.

c. [1-(4-N-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 7b aus [1-(4-Chlor-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure und Methylaminlösung.

Ausbeute: 93 % der Theorie.

d. 4-[(5-(4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-nitro-N-methylanilin]

Zu 25 ml Eisessig werden langsam 2.5 ml Hydrazinhydrat getropft und anschließend 2.4 g (7.5 mMol) [1-(4-N-Methylamino-3-nitro-

- 133 -

benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt, danach abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (85 % d.Theorie).

e. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-amino-N-methylanilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-nitro-N-methylanilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Dimethylformamid.

Ausbeute: 80 % der Theorie.

f. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-3-amino-N-methylanilin, 4-Cyanophenylessigsäure und N.N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

g. 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(4-Oxo-2.3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

C₂₅H₂₈N₆O x HCl (428.5/465.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429

Beispiel 192

4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. [1-(4-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure-methylester

4.9 g (0.015 Mol) [1-(4-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2.4 g (0.015 Mol) N.N'-Carbonyldiimidazol 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung und Zugabe von 30 ml Methanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid + Methanol (1-5 %) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2.4 g (48 % der Theorie).

b. [1-(4-Methylamino-3-amino-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus [1-(4-Methylamino-3-nitro-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie.

c. 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus [1-(4-Methylamino-3-amino-benzoyl)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester, 4-Cyanophenyllessigsäure und N.N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 50:1)

- 135 -

d. 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

C₂₇H₃₂N₄O₃ x HCl (460.6/497.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461

Beispiel 193

4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. Dichlor-(4-chlorphenyl)-phosphin

Zu einer Suspension von 53.3 g (0.4 Mol) Aluminiumchlorid in 40 ml (0.39 Mol) Chlorbenzol werden 104.8 ml (1.2 Mol) Phosphortrichlorid bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden innerhalb von 30 Minuten 37.2 ml (0.4 Mol) Phosphoroxidchlorid bei 83°C zugetropft. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird der Rückstand mit Petrolether verrührt und abdekantert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Hochvakuum bei 57-61°C und 0.048-0.035 mbar destilliert.

Ausbeute: 45.6 g (55 % d.Theorie).

b. (4-Chlorphenyl)-phosphonigsäurediethylester

Zu einer Lösung von 14.9 ml (0.184 Mol) Pyridin und 10.8 ml (0.184 Mol) Ethanol in 50 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb einer Stunde unter Kühlung eine Lösung von 17.9 g (0.083 Mol) Dichlor-(4-chlorphenyl)-phosphin in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Suspension wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, abgesaugt und eingedampft. Der Rückstand wird bei 80-83°C und 0.19 mbar destilliert.

Ausbeute: 11.7 g (61 % d.Theorie),

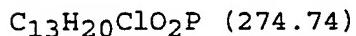
R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 50:1)

- 136 -

c. (4-Chlorphenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester

3.5 g (15 mMol) (4-Chlorphenyl)-phosphonigsäurediethylester und 3 ml (24.7 mMol) n-Pentylbromid werden unter Rühren 90 Minuten auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte klare Lösung wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (7:3 bis 1:1) eluiert.

Ausbeute: 2.7 g (66 % d.Theorie),



Massenspektrum: $M^+ = 274$

d. (4-Chlor-3-nitro-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 189b aus (4-Chlorphenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 56 % der Theorie.

e. (4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 7b aus (4-Chlor-3-nitro-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100 % der Theorie.

f. (4-Methylamino-3-amino-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie.

g. 4-[(5-(n-Pentyl-0-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus (4-Methylamino-3-amino-phenyl)-n-pentyl-phosphinsäureethylester, 4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Eisessig.

Ausbeute: 43.7 % der Theorie.

- 137 -

h. 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₃H₃₁N₄O₂P x HCl (426.51/462.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 427

Beispiel 194

4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₆H₃₀N₆O₂S x 2 HCl (490.64/563.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 491

Beispiel 195

4-[(5-(n-Pentyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 100 mg (0.2 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid in 5 ml Methylenchlorid werden mit 1.8 ml (14 mMol) Trimethylsilylbromid gegeben. Nach Zugabe von 20 ml Methylenchlorid wird das Reaktionsgemisch 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Solvens wird der Rückstand mit Wasser/2N Salzsäure verrieben. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat wird eingedampft, mehrmals mit Ethanol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol/Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

- 138 -

Ausbeute: 70 mg (74 % der Theorie)

C₂₁H₂₇N₄O₂P x HCl (398.45/434.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 399

Beispiel 196

4-[(5-(n-Pentyl-O-ethoxycarbonylmethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(n-Pentyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

0.6 g (1.5 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 45 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2 ml (15.4 mMol) Trimethylbromsilan versetzt und 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen des Solvens wird der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Natriumacetat auf pH 6 gestellt. Nach zwei Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.37 g (66 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase, 5%ige Natriumchloridlösung/Methanol = 1:2)

b. 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethoxycarbonylmethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Zu einer Lösung von 370 mg (0.97 mMol) 4-[(5-(n-Pentyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril in 7 ml Dimethylformamid werden 170 mg (1.2 mMol) Kaliumcarbonat und 130 mg (1.2 mMol) Bromessigsäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten auf 50°C erhitzt, nach Abkühlung auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Citronensäure und Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Ethanol (25:1 und 10:1) eluiert.

Ausbeute: 0.4 g (88 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

- 139 -

c. 4-[(5-n-Pentyl-O-ethoxycarbonylmethyl-phosphinyl)-1-methyl-
1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Pentyl-O-ethoxycarbonylmethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{25}H_{33}N_4O_4P \times HCl$ (484.55/521.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$

Beispiel 197

4-[(5-(n-Pentyl-O-carboxymethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(n-Pentyl-O-ethoxycarbonylmethyl-phosphinyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_4O_4P \times HCl$ (456.49/492.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 457$

Beispiel 198

4-[(5-(1-Carboxymethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

Zu einer Lösung von 160 mg (4 mMol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und 20 ml Ethanol werden 400 mg (0.8 mMol) 4-[(5-(1-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid gegeben. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (72 % d.Theorie),

$C_{25}H_{28}N_4O_3$ (432.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$

Beispiel 199

4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin

Zu einer Lösung von 3.7 g (0.024 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin in 100 ml Tetrahydrofuran werden nach Zugabe von 3 ml Triethylamin bei Raumtemperatur 4.8 g (0.024 Mol) 5-Bromvaleriansäurechlorid zugetropft. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 7.0 g (92 % d.Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

b. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol

Zu einer Suspension von 1.0 g (21.9 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 7.0 g (21.9 mMol) 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 Minuten wird auf Eiswasser gegossen, das Tetrahydrofuran abdestilliert und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (7:3) eluiert.

Ausbeute: 4.1 g (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

c. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol und wässriger Methylaminlösung.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:9)

- 142 -

Beispiel 201

4-[(5-(N-Cyclohexyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclohexyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O_2S \times HCl$ (439.59/476.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 440

Beispiel 202

4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O \times HCl$ (388.5/425.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 389

Beispiel 203

4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoësäure-isobutylamid

Hergestellt analog Beispiel 24b aus 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid, Isobutylamin und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 88 % der Theorie.

b. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol

10.3 g (0.04 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoësäure-isobutylamid werden in 200 ml Methylenechlorid gelöst und mit 2.6 g (0.04 Mol)

- 141 -

d. 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

e 4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenylessigsäure und N.N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(5-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Oxo)piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

C₂₁H₂₃N₅O x HCl (361.5/397.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 362

Beispiel 200

4-[(5-(n-Butan-sultam-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(n-Butan-sultam-2-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₀H₂₃N₅O₂S x HCl (397.5/434.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 398

- 143 -

Natriumazid versetzt. Anschließend werden bei 0°C 6.7 ml (0.04 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Danach wird die Reaktion 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 5%iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (0-1%) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 3.6 g (32 % der Theorie),

C₁₁H₁₂ClN₅O₂ (281.7)

Massenspektrum: M⁺ = 281

c. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

d. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 24e aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 144 -

f. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

C₂₁H₂₄N₈ x HCl (388.5/425.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389

Beispiel 204

4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid

3.0 g (11.7 mMol) 2-Nitro-4-phenylacetanilid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 576 mg (12 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt. Nach 30 Minuten bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml Methyliodid versetzt und 30 Minuten gerührt. Der Ansatz wird in gesättigte Natriumchloridlösung eingерührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid + Ethanol (0-5 %) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 3.2 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

b. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin

3.2 g (11.7 mMol) 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid werden in 99 ml halbkonzentrierter Salzsäure 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatogra-

- 145 -

phiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 2.0 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Eisessig.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

e. 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Phenyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₂₂H₂₀N₄ x HCl (340.4/376.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 341

Beispiel 205

4-[(5-((1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-ethoxycarbonylmethyloxyimino-methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-((1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-ethoxycarbonylmethyloxyimino-methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

750 mg (2 mMol) 4-[(5-(1-Methyl-cyclohexan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril (hergestellt analog Beispiel 194) und 645 mg (3 mMol) Carboxymethoxylamin werden in 10 ml Methanol und 1 ml Wasser zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + Ethanol (5-10 %) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 450 mg (54 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-[(5-((1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-ethoxycarbonylmethyloxyimino-methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Herestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-((1-Methyl-cyclohexan-1-yl)-ethoxycarbonylmethyloxyimino-methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₈H₃₅N₅O₃ x HCl (489.6/526.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 206

4-[(5-(N-Cyclopentyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{22}H_{27}N_5O_2S \times HCl$ (425.56/462.02)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 426

Beispiel 207

4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-isobutylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-isobutylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{26}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (463.59/500.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 464

Beispiel 208

4-[(5-(N-(2-Carboxy-ethyl)-isobutylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 198 aus 4-[(5-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-isobutylaminocarbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_5O_3$ (435.5)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 436

- 148 -

Beispiel 209

4-[(5-tert.Butylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-tert.Butylcarbonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

$C_{21}H_{24}N_4O \times HCl$ (348.5/384.9)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 349$

Beispiel 210

4-[(5-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl-carbonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_4O \times HCl$ (374.5/411.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$

Beispiel 211

4-[(5-(S-Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol

16.4 g (0.095 Mol) 4-Chlor-3-nitroanilin werden in 150 ml Salzsäure (12%) suspendiert und bei 2-5°C mit einer Lösung von 6.55 g (0.095 Mol) Natriumnitrit in 12 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zu einer Suspension von 11.6 ml (0.095 Mol) Cyclohexylmercaptan in 175 ml Natronlauge (15%) getropft, mit 10 g Kupferpulver versetzt und anschließend 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte werden mit

- 149 -

Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (9:1 und 4:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 15.7 g (61 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Petrolether)

b. 1-Chlor-4-cyclohexansulfinyl-2-nitrobenzol

11.6 g (0.043 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexansulfanyl-2-nitrobenzol werden in 200 ml Acetanhydrid gelöst und bei 10°C mit 4.4 g (0.038 Mol) Perhydrol versetzt. Die Lösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis und Ammoniak versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester 7:3 und 1:2 eluiert.

Ausbeute: 6.7 g (54 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

c. 1-Chlor-4-cyclohexylsulfimidoyl-2-nitrobenzol

8.4 g (0.029 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexansulfinyl-2-nitrobenzol, 24.8 g (0.086 Mol) O-Mesitylen-sulfonyl-acetohydroxamsäure-ethylester und 28.6 g (0.15 Mol) p-Toluolsulfonsäure werden in 160 ml Dimethylformamid gelöst und 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser verdünnt und mit Natriumcarbonat versetzt. Nach Extraktion mit Essigester werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylchlorid/Ethanol (50:1 und 30:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7.1 g (81 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

- 150 -

d. 1-Chlor-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-
2-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 3.1 g (0.01 Mol) 1-Chlor-4-cyclohexylsulfimidoyl-2-nitrobenzol in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C eine Lösung von 1.4 g (0.012 Mol) Kalium-tert.butylat in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 20 Minuten wird eine Lösung von 4.4 g (0.02 Mol) Di-tert.butyldicarbonat in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Ammoniumchloridlösung verrührt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Cyclohexan (9:1 und 4:1) eluiert.

Ausbeute: 2.7 g (65 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

e. 1-Methylamino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 1-Chlor-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

f. 1-Methylamino-2-amino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-benzol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Methylamino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-2-nitrobenzol und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

g. 4-[(5-(Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 1-Methylamino-2-amino-4-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl-benzol, 4-Cyanophenylsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

- 151 -

Ausbeute: 40.6 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester)

h. 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyll-benzonitril]

1.3 g (2.6 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 15 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 10 ml 6N Salzsäure 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Eis verdünnt, mit Ammoniak versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.0 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

i. 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid]

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₂H₂₇N₅OS x HCl (409.56/446.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 410

Beispiel 212

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und 5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril

0.7 g (1.78 mMol) 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 1 g (7.25 mMol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0.45 ml (4.0 mMol) Bromessigsäureethylester 95 Stunden zum

- 152 -

Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Ethanol (1:0 und 9:1) eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (20 % der Theorie) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylsulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril,

$C_{30}H_{36}N_4O_5S$ (564),

Massenspektrum: $M^+ = 564$

und 0.2 g (20% der Theorie), 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril,

$C_{26}H_{30}N_5O_3S$ (478.6),

Massenspektrum: $M^+ = 478$

b. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylsulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylsulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

$C_{30}H_{39}N_5O_5S \times HCl$ (581.75/618.21)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 582$

Beispiel 213

4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Cyclohexyl-sulfimidoyle)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(ethoxycarbonylmethyl)methylen]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$C_{26}H_{33}N_5O_3S \times HCl$ (495.66/532.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 496$

- 153 -

Beispiel 214

4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-methoxycarbonylpropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-methoxycarbonylpropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

C₂₆H₃₁N₅O₃ x HCl (461.57/498.04)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462

(M+2H)⁺⁺ = 231.7

(M+H+Na)⁺⁺ = 242.8

Beispiel 215

4-[(5-(N-Acetyl-cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

150 mg (0.29 mMol) 4-[(5-(N-Acetyl-cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Eisessig suspendiert und nach Zugabe von 3 ml Acetanhydrid 75 Minuten bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 70°C eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (100 % der Theorie),

C₂₄H₂₉N₅O₂S x HCl (451.6/488.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 452

Beispiel 216

4-[(5-(N-(3-carboxypropionyl)-cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

210 mg (0.4 mMol) 4-[(5-(Cyclohexylsulfimidoyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 61 mg (0.6 mMol) Bernsteinsäureanhydrid 1 Stunde bei 70°C gerührt. Der Eisessig wird

- 154 -

abdestilliert, der Rückstand mit Ether und Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (86 % der Theorie),

C₂₆H₃₁N₅O₄S x HCl (509.64/546.1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 510

Beispiel 217

4-[(5-Phenylsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid.

a. 4-Benzolsulfonyl-phenylamin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-Nitrodiphenylsulfon und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. N-(4-Benzolsulfonyl-phenyl)-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Benzolsulfonyl-phenylamin und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 189b aus N-(4-Benzolsulfonyl-phenyl)-methansulfonamid und räuchender Salpetersäure.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methyl-methansulfonamid

Hergestellt analog Beispiel 204a aus N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-methansulfonamid, Methyliodid und Natriumhydrid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester)

- 155 -

e. (4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methylamin

7,2 g (19.4 mMol) N-(4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-N-methyl-methansulfonamid werden in 70 ml konz. Schwefelsäure 15 Minuten auf 130°C erhitzt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.5 g (97 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:1)

f. (4-Benzolsulfonyl-2-amino-phenyl)-N-methylamin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus (4-Benzolsulfonyl-2-nitro-phenyl)-methyl-amin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

g. 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus (4-Benzolsulfonyl-2-amino-phenyl)-methyl-amin, 4-Cyanophenyllessigsäure und N,N'-Carbon-yldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

h. 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-(5-Benzolsulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C₂₂H₂₀N₄O₂S x HCl (404.5/441.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405

Beispiel 218

4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethylsulfonyl)-amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin

6.7 g (0.08 Mol) Cyclopentanon, 12.5 g (0.08 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin und 30 ml Titan-IV-isopropylat (0.1 Mol) werden 30 Minuten bei 40°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Ethanol wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt und anschließend portionsweise mit 2.4 g (0.066 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Essigester versetzt. Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 8.8 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. N-Cyclopentyl-4-methylamino-2-nitro-phenyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 168a aus Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus Cyclopentyl-(4-methylamino-2-nitro-phenyl)-amin und Chlorsulfonyl-propionsäure-methylester in Pyridin.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 50:1)

- 157 -

d. 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäure-methyl-ester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 50:1)

e. 4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 3-[(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclopentyl-sulfamoyl]-propionsäure-methylester, 4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran/Eisessig.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

f. 4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethylsulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

C₂₆H₃₃N₅O₄S x HCl (511.66/548.12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512

Beispiel 219

4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-(4-Chloro-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

Zu einer Suspension von 66.7 g (0.5 Mol) Aluminiumchlorid in 300 ml Chlorbenzol wird eine Lösung von 56 g (0.42 Mol) Isocapronsäurechlorid in 20 ml Chlorbenzol zugetropft. Die Lösung

- 158 -

wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Petrol-ether/Methylenchlorid (2:8) chromatographiert.

Ausbeute: 72.5 g (83 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b. 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pantan-1-on

Zu einer Lösung von 72.5 g (0.344 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-pantan-1-on in 300 ml Dioxan und 300 ml Methylenchlorid werden 55 g (0.344 Mol) Brom so zugetropft, daß gerade Entfärbung eintritt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft.

Ausbeute: 99 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 5-(4-Chloro-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol

38 g (0.43 Mol) 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pantan-1-on werden in 400 ml Formamid 10 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 19 g (66 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure-ethyl-ester

19 g (0.085 Mol) 5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol werden in 500 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 41.5 g (0.3 Mol) Kaliumcarbonat und 16.7 g (0.13 Mol) Bromessigsäure-ethylester 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (80:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

- 159 -

Ausbeute: 5.4 g (20% der Theorie),

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure

4.8 g (0.015 Mol) [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure-ethylester werden in 15 ml Ethanol und 40 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 2.0 g (0.05 Mol) Natriumhydroxid 2-Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf pH 5 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.9 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

f. [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 189b aus [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

g. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 7b aus [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und Methylaminlösung (40%).

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase, RP 18, Methanol/5% Natriumchloridlösung = 6:4)

h. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

100 ml absolutes Ethanol wird mit Salzsäure-Gas gesättigt und nach Zugabe von 3.6 g (0.011 Mol) [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft,

- 160 -

der Rückstand in Wasser gelöst, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2.9 g (73 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

i. 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure, N,N'-Carbonyldiimidazol und 4-Cyanophenylessigsäure in Tetrahydrofuran/-Eisessig.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

k. 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-Methoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

C₂₆H₃₀N₆O₂ x HCl (458.57/495.038)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 459

(M+2H)⁺⁺ = 230

Beispiel 220

4-[(5-(N-Cyclopentyl-tetrazol-5-yl-methylcarbonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-tetrazol-5-yl-methylcarbonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₄H₂₇N₉O x HCl (457.55/494.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 458

- 161 -

Beispiel 221

4-[(5-(N-Cyclohexyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclohexyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

C₂₃H₂₉N₅O₂S x HCl (439.59/476.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 440

Beispiel 222

4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-ethoxycarbonylpropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

C₂₅H₂₉N₅O x HCl (447.55/484.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

(M+Na)⁺ = 470

(M+H+Na)⁺⁺ = 235.6

Beispiel 223

4-[(5-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Phenyl-methylaminocarbonyl)-1,7-dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₂₅H₂₅N₅O x HCl (411.5/448.0)

Massenspektrum: M⁺ = 411

- 162 -

Beispiel 224

4-[(5-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethyloxyacetylarnino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethyloxyacetylarnino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₇H₃₃N₅O₄ x HCl (491.60/528.07)

Massenspektrum: M⁺ = 492

(M+2H)⁺⁺ = 246.6

(M+H+Na)⁺⁺ = 235.6

Beispiel 225

4-[(5-(N-Cyclopentyl-carboxymethyloxyacetylarnino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethyloxyacetylarnino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₅H₂₉N₅O₄ x HCl (463.55/500.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 464

(M+2H)⁺⁺ = 232.7

(M+H+Na)⁺⁺ = 243.7

Beispiel 226

4-[(5-(2,3-Dihydroindol-1-yl-sulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2,3-Dihydroindol-1-yl-sulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 163 -

Ausbeute: 32 % der Theorie,
 $C_{24}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (445.545 / 482.00)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$

Beispiel 227

4-[(5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-sulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl-sulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 32 % der Theorie,
 $C_{24}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (445.545/482.00)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$

Beispiel 228

4-[[5-(1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Acetylarnino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäure-diethyl ester
3 g Natrium werden in 100 ml Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 27.7 g (0.127 Mol) Acetamidomalonsäurediethylester und 6.4 g (0.04 Mol) Kaliumiodid in 200 ml Dioxan versetzt. Danach wird eine Lösung von 25 g (0.127 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 200 ml Dioxan zugetropft und die Reaktion 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Petrolether kristallisiert und abgesaugt.

Ausbeute: 41.1 g (97 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)
Schmelzpunkt: 177-178°C

b. 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure
40 g (0.12 Mol) 2-Acetylarnino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäure-diethylester werden in 110 ml Eisessig, 50 ml konzentrierter

- 164 -

Salzsäure und 135 ml Wasser gelöst und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol/Ether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 18.6 g (68 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)

c. 4-(5-Oxo-2-trifluormethyl-4.5-dihydro-oxazol-4-yl)methyl-benzonitril

5.7 g (2.5 mMol) 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure werden in 26.3 g (12.5 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 3.6 g (53 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)

d. 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril

3.5 g (0.013 Mol) 4-(5-Oxo-2-trifluoromethyl-4.5-dihydro-oxazol-4-ylmethyl)-benzonitril werden in 20 ml Trifluoressigsäure 70% gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.8 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

e. 1-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure

350 ml rauchende Salpetersäure werden bei -25 bis -30°C portionsweise mit 50.0 g (0.21 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropancarbonsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 15 Minuten bei -25°C gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 58.5 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

- 165 -

f. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure

20.0 g (0.083 Mol) 1-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure werden mit 100 ml Methylaminlösung (40%) in einer Glasbombe 5 Stunden auf 180°C erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Eisessig angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (93 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

g. 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclopropancarbonsäure

3.2 g (13.5 mMol) 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropancarbonsäure werden in 120 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium auf Aktivkohle 90 Minuten mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 2.8 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

h. 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(6-(1-Carboxy-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

2.6 g (13.5 mMol) 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril und 2.8 g (13.5 mMol) 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclopropancarbonsäure werden in 100 ml Ethanol vorgelegt und unter Stickstoffstrom 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Hälfte des Lösemittels abdestilliert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.3 g (28 % der Theorie) 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril,

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₀H₁₇N₃O₂ (331.38)

Massenspektrum: M⁺ = 331

- 166 -

Das Filtrat wird eingeengt und mit Ether versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.0 g (21 % der Theorie), 4-[(6-(1-Carboxy-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril.

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₁H₁₇N₃O₃ (359.38)

Massenspektrum: M⁺ = 359

i. 4-[[5-(1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril

0.5 g (1.5 mMol) 4-[(5-(1-Carboxy-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.48 g (1.5 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 0.46 ml N-Methylmorpholin und 0.3 g Sarcosinethylester-hydrochlorid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/1% Ammoniak eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 370 mg (58 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

k. 4-[[5-(1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[[5-(1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

C₂₅H₂₉N₅O₃ x HCl (447.55/484.02)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

- 167 -

Beispiel 229

4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

$C_{24}H_{27}N_5O \times HCl$ (401.52/437.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 402

Beispiel 230

4-[[5-((1-(N-Carboxymethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[[5-((1-(N-Ethoxycarbonylmethyl-methylaminocarbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{23}H_{25}N_5O_3 \times HCl$ (419.49/455.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 420

$(M+Na)^+$ = 442

Beispiel 231

4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylene)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone

Hergestellt analog Beispiel 230i aus p-Chlorphenylessigsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

- 168 -

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 19:1)

b. 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

16.8 g (0.075 Mol) 2-(4-Chloro-phenyl)-1-pyrrolidin-1-yl-ethanon werden in 175 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 8.9 g (0.08 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18.1 ml (0.085 Mol) Iodessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (8:2 und 1:1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 11.0 g (48 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

c. 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

Zu 40 ml rauchender Salpetersäure werden bei -30°C portionsweise 7.8 g (0.025 Mol) 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten bei -30°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das überstehende Wasser wird abdekantiert, der Rückstand in Essigester und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.9 g (89 % der Theorie),

3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester als Isomerengemisch im Verhältnis 1:9.

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

7.9 g (23 mMol) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester (Isomerengemisch) werden in 65 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Methylamin in einem Druckgefäß 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 5 g Kieselgel wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert wird.

Ausbeute: 330 mg (3.6 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

C₁₇H₂₃N₃O₅ (349.4)

Massenspektrum: M⁺ = 349

e. 3-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester

300 mg (8.6 mMol) 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-pyrrolidin-1-yl-buttersäureethylester werden in 60 ml Essigester und 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg Raney-Nickel 2.5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 260 mg (94 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylene)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylene)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril

260 mg (0.81 mMol) 3-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-4-cyclopentyl-4-oxo-butyric acid ethyl ester und 189 mg (1.0 mMol) 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure werden in 10 ml Ethanol 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 5 g Kieselgel versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rück-

- 170 -

stand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester 9:1 und 8:2 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 100 mg (28 % der Theorie), 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril:

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

$C_{26}H_{28}N_4O_3$ (444.5)

Massenspektrum: $M^+ = 444$

und 200 mg (52 % der Theorie) 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril,

$C_{27}H_{28}N_4O_4$ (472.5)

Massenspektrum: $M^+ = 472$

g. 4-[(5-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-(ethoxycarbonylmethyl)methylen)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-[3-(4-Cyano-benzyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-6-yl]-4-cyclopentyl-4-oxo-buttersäure-ethylester und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

$C_{26}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (461.6/498.05)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$

Beispiel 232

4-[(5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclopropan-1-yl-pyridin-2-yl-methanon

Zu einer Lösung von 19.6 g (0.124 Mol) 2-Brompyridin in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei $-45^\circ C$ eine Lösung von 85 ml (0.141 Mol) n-Butyllithium (15%ig in Hexan) zugetropft. Nach 1 Stunde bei $-45^\circ C$ wird eine Lösung von 21.2 g (0.119 Mol) 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyclopropancarbonitril in 50 ml Tetra-

- 171 -

hydrofuran zugetropft. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird auf Eiswasser gegossen, mit Ameisensäure auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (19:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7.2 g (23 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

b. [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-1-yl]-pyridin-2-yl-methan

Hergestellt analog Beispiel 231c aus [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropan-1-yl]-pyridin-2-yl-methanon und rauchender Salpetersäure.

Ausbeute: 28 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

c. [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-1-yl]-pyridin-2-yl-methanon

Hergestellt analog Beispiel 231d aus [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-1-yl]-pyridin-2-yl-methanon und Methylamin in Isopropanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie.

d. 4-[5-(1-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methylbenzonitril

Hergestellt analog Beispiel 231f und Beispiel 1c aus [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclopropan-1-yl]-pyridin-2-yl-methanon, Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle und 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

C₂₅H₂₂N₄O (394.5)

Massenspektrum: M⁺ = 394

- 172 -

e. 4-[5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-
1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril

415 mg (1.0 mMol) 4-[5-(1-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-cyclo-
propan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-benzonitril
werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von
2.5 g Mangandioxid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der
Niederschlag wird abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft.
Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei an-
fangs mit Methylenchlorid und später mit Methylenchlorid/Etha-
nol (50:1 und 25:1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen
werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 285 mg (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(5-(1-(Pyridin-2-yl-carbonyl)cyclopropan-1-yl)-1-methyl-
1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[5-(1-(Pyridin-2-yl-car-
bonyl)-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)me-
thyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₅H₂₃N₅O (409.5/445.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 410

Beispiel 233

4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-
hydrochlorid

a. 4-Benzolsulfonylamino-2-nitro-phenol

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-Hydroxy-3-nitro-anilin
und Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 4-Benzolsulfonylamino-2-amino-phenol

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-Benzolsulfonylamino-2-ni-
tro-phenol, Palladium auf Aktivkohle in Methanol und Wasser-
stoff.

- 173 -

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 4-Benzolsulfonylamino-2-amino-phenol, N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran und Sulfolan.

Ausbeute: 9.8 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1).

d. 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-benzoxazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₂₁H₁₈N₄O₃S x HCl (406.5/442.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 407

(M+Na)⁺ = 439

(2 M+H)⁺ = 813

Beispiel 234

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Nitro-2-(4-cyanophenylmethylcarbonylamino)-fluorbenzol

7.0 g (44.8 mMol) 4-Cyanophenylessigsäure werden in 200 ml Methylenchlorid und 4 Tropfen Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 14 ml Thionylchlorid 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 20 ml Chlorbenzol gelöst und mit 7.0 g (44.8 mMol) 2-Fluor-5-nitro-anilin 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, die ausgefallene Substanz abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 10.9 g (81.5 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

- 174 -

b. 4-(5-Nitro-benzthiazol-2-yl)-methyl-benzonitril

10.9 g (36.5 mMol) 4-Nitro-2-(4-cyanophenylmethylcarbonyl-amino)-fluorbenzol, 7.6 g 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithio-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid und 300 ml Toluol werden 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 8.2 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

c. 4-(5-Amino-benzothiazol-2-yl)-methyl-benzonitril

8.8 g (29.8 mMol) 4-(5-Nitro-benzothiazol-2-ylmethyl)-benzonitril werden in 300 ml Pyridin gelöst, bei 50°C mit 15.4 g Natriumdithionit und 60 ml Wasser versetzt und 1 Stunde auf 95°C erhitzt. Das Pyridin wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.9 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 178-180°C

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

d. 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(5-Amino-benzothiazol-2-yl)-methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonylchlorid in Pyridin.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Petrolether/Ammoniak
= 1:1:0.01)

e. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril-hydrochlorid

3.8 g (8.3 mMol) 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril, 5.7 g (41.6 mMol) Kaliumcarbonat, 2.3 ml (20.8 mMol) Bromessigsäureethylester und 1.4 ml

- 175 -

(9.2 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en werden in 200 ml Aceton gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (1:9, 2:8 und 3:7) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1.3 g (29 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Petrolether/Ammoniak

= 1:1:0.01)

f. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₈H₂₅N₅O₄S₂ x HCl (559.67/596.13)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 560

Beispiel 235

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie.

C₂₆H₂₁N₅O₄S x HCl (531.62/568.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 532

(M+Na)⁺ = 554

- 176 -

Beispiel 236

4-[(5-(2-Methylphenyl)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(5-(2-Methylphenyl)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Unter Stickstoffatmosphäre werden 1.3 g (3.95 mMol) 4-[(5-Brom-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und 1.3 g (1.1 mMol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid in 40 ml Toluol 15 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend werden 1.3 g (12.3 mMol) Natriumcarbonat in 5.6 ml Wasser und 0.84 g (6.1 mMol) o-Tolylboronsäure in 5 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung mit Essigester verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether 5:95, 10:95 und 15:85 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0.55 g (41 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

b. 4-[(5-(2-Methylphenyl)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Methylphenyl)-benzthiazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₂H₁₉N₃S x HCl 357.48/393.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 358

- 177 -

Beispiel 237

4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a 1-Methyl-2-tributylzinn-1H-indol

Zu einer Lösung von 10.0 g (76.2 mMol) N-Methylindol in 100 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre 30.5 ml (75 mMol) n-Butyllithium (2.5 molar in Hexan) bei 0 bis 5 °C zugetropft. Nach zwei Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf -60°C abgekühlt, und 24.4 g (75 mMol) Tributylzinnchlorid werden zugetropft. Die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigester/Natriumchloridlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum bei 9 mbar und 196 bis 200°C destilliert.

Ausbeute: 20.9 g (65.3 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.48 (Aluminiumoxid, Petrolether)

C₂₁H₃₅NSn (420.219)

Massenspektrum: M⁺ = 417/19/21 (Sn)

b. 4-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

12.9 g (30.7 mMol) 1-Methyl-2-tributylzinn-1H-indol, 5.7 g (29.2 mMol) 4-(Brommethyl)-benzonitril und 0.34 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium-dichlorid werden unter Stickstoffatmosphäre in 90 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit Essigester und 15%iger Kaliumfluoridlösung verdünnt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Die organische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (5:95) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 5.9 g (81.4 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

- 178 -

c. 4-(1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

6.9 g (28 mMol) 4-(1-Methyl-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 50 ml konz. Schwefelsäure vorgelegt. Bei 2°C werden portionsweise 2.9 g (28 mMol) Kaliumnitrat zugegeben, wobei die Temperatur bis auf 10°C ansteigt. Nach 30 Minuten bei 2°C wird auf Eis gegossen und das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 5.2 g (63.7 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

d. 4-(1-Methyl-5-amino-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril, Palladium auf Aktivkohle in Methylenchlorid/Methanol und Wasserstoff.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 5:5)

e. 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(1-Methyl-5-amino-1H-indol-2-yl)-methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 51 % der Theorie

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig
= 4:1:0.01)

C₂₆H₂₃N₄O₂S × HCl (469.57/506.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470

- 179 -

Beispiel 238

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig
= 4:1:0.01)

C₃₀H₂₉N₅O₄S x HCl (555.66/592.12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 556
(M+2H)⁺⁺ = 278.8
(M+Na+H)⁺⁺ = 289.8

Beispiel 239

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig
= 4:1:0.01)

C₂₈H₂₅N₅O₄S x HCl (527.61/564.07)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 528
(M+Na)⁺ = 550

- 180 -

Beispiel 240

4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-Benzolsulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig
= 4:1:0.01)

C₂₃H₂₂N₄O₂S x HCl (418.52/454.98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 419

Beispiel 241

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₃₂H₃₂N₆O₅S x HCl (612.71/649.17)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 613

Beispiel 242

4-[(5-n-Propansulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-n-Propansulfonylamino-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 181 -

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₀H₂₄N₄O₂S × HCl (384.51/420.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 385

Beispiel 243

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-propansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-propansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₃₀N₄O₄S × HCl (470.60/507.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

Beispiel 244

4-[(5-(N-Carboxymethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

C₃₀H₂₈N₆O₅S × HCl (584.66/621.12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 585

- 182 -

Beispiel 245

4-[(5-(N-Carboxymethyl-n-propansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-propansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₆N₄O₄S x HCl (442.54/479.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 443

(M+Na)⁺ = 465

Beispiel 246

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-butansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-butansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₅H₃₂N₄O₄S x HCl (484.62/521.08)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485

Beispiel 247

4-[(5-(N-Carboxymethyl-n-butansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-n-butansulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

- 183 -

Ausbeute: 68 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₈N₄O₄S x HCl (456.57/493.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 457

(M+Na)⁺ = 479

Beispiel 248

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N'-(methoxycarbonyl)benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäuremethylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₃₂H₃₁N₅O₆S (613.70)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 614

(M+Na)⁺ = 636

Beispiel 249

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N'-(2-methansulfonyl-ethyloxycarbonyl)benzamidin

300 mg (0,5 mMol) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, 170 mg (0,6 mMol) 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-4-nitrophenylcarbonat und 210 mg (1,5 mMol) Kaliumcarbonat werden in 30 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1) eluiert.

- 184 -

Ausbeute: 150 mg (43 % der Theorie),

C₃₄H₃₅N₅O₈S₂ (705.81)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 706
(M+Na)⁺ = 728

Beispiel 250

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N,N-dimethylbenzamidin

450 mg (0.76 mMol) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin werden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 5°C mit 0.11 ml (1.0 mMol) Chlorameisensäure-2-bromethylester ver-setzt. Nach 10 Minuten wird mit Essigester und Natriumchlorid-lösung extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Tetra-hydrofuran aufgenommen und mit 5 ml Dimethylamin 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Solvens wird der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 1-2% Essigester eluiert wird.

Ausbeute: 150 mg (34 % der Theorie),

C₃₂H₃₃N₅O₄S (583.71)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 584

Beispiel 251

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-(methylcarbonyloxy-(methyl)methylenoxycarbonyl)benzamidin

a. Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester

Zu einer Lösung von 12.6 g (90 mMol) p-Nitrophenol in 300 ml Methylenchlorid und 7.2 g (91 mMol) Pyridin werden bei -10°C 14.2 g (99 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester zuge-tropft. Die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und 0.5%iger Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden ge-

- 185 -

trocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die vereinten Fraktionen werden eingedampft, mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 7.3 g (33 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

b. Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy carbonyloxy)-ethylester

7.2 g (29.3 mMol) Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester und 10.9 g (34.2 mMol) Quecksilber(II)-acetat werden in 200 ml Eisessig 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid extrahiert.

Ausbeute: 4.2 g (53 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-(methylcarbonyloxy-(methyl)methylenoxycarbonyl)benzamidin

300 mg (0.5 mMol) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, 25 ml Methylenchlorid, 150 mg (0.55 mMol) Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxy carbonyloxy)-ethylester und 0.18 ml (1 mMol) N-Ethyldiisopropylamin werden 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid/-Ethanol (99:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft..

Ausbeute: 220 mg (65 % der Theorie),

C₃₅H₃₅N₅O₈S (685.76)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 686

(M+Na)⁺ = 708

- 186 -

Beispiel 252

4-[(5-(N-Hydroxyaminocarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin

540 mg (1 mMol) 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden mit 278 mg (4 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 205 mg (4 mMol) Natriumcarbonat, 14 ml Methanol und 2 ml Wasser 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid/1 bis 5% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 250 mg (44.6 % der Theorie),

C₂₈H₂₆N₆O₅S (558.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 559

(M+Na)⁺ = 581

Beispiel 253

4-[(5-(N-Isopropylloxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

420 mg (0.75 mMol) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Isopropanol gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird für 30 Minuten Salzsäuregas eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 450 mg (100 % der Theorie),

C₃₁H₃₁N₅O₄S x HCl (569.70/606.16)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 570

- 187 -

Beispiel 254

4-[(5-(N-(2-hydroxyethyloxycarbonylmethyl)-chinolin-8-yl)-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 253 aus 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Ethylenglykolmonobenzylether und Salzsäuregas.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

C₃₀H₂₉N₅O₅S x HCl (571.66/608.12)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 572

Beispiel 255

4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-hydroxybenzamidin

260 mg (0.5 mMol) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril werden zusammen mit 14 ml Methanol, 139 mg Hydroxylamin-hydrochlorid, 105 mg Natriumcarbonat und 1 ml Wasser 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenechlorid/6 bis 30% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 180 mg (67 % der Theorie),

C₂₈H₂₅N₅O₅S (543.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 544

(M+Na)⁺ = 566

- 188 -

Beispiel 256

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N,N-bis-(n-octyloxycarbonyl)benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäure-n-octylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

C₄₈H₆₁N₅O₈S (868.11)

Massenspektrum: (M)⁺ = 868

Beispiel 257

4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-N-(n-octyloxycarbonyl)benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 97 aus 4-[(5-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid, Chlorameisensäure-n-octylester und Kaliumcarbonat in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₃₉H₄₅N₅O₆S (711.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 712

(M+H+Na)⁺⁺ = 367.7

Beispiel 258

4-[(5-(N-Cyclopentyl-methoxycarbonylmethyloxymethylcarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-methoxycarbonylmethyloxymethylcarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Methanol.

- 189 -

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{27}H_{32}N_4O_4 \times HCl$ (476.58/513.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 477

$(M+2H)^{++}$ = 239

$(M+H+Na)^{++}$ = 250

Beispiel 259

4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (475.6/512.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 476

$(M+H+Na)^{++}$ = 250

Beispiel 260

4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-carboxymethylaminocarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_5O_3 \times HCl$ (447.54/484.0)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 448

$(M+Na)^+$ = 470

$(M+H+Na)^{++}$ = 235.6

- 190 -

Beispiel 261

4-[(5-(N-Cyclopentyl-carboxymethyloxymethylcarbonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-1-methyl-indol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl$ (462.55/499.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 463

$(M+2H)^{++}$ = 232

$(M+H+Na)^{++}$ = 243

Beispiel 262

4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 3-Methyl-2-tributylzinn-benzofuran

Hergestellt analog Beispiel 237a aus 3-Methylbenzofuran, n-Butyllithium in Tetrahydrofuran und Tributylzinnchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel; Petrolether)

$C_{21}H_{34}OSn$ (421.19)

Massenspektrum: M^+ = 422

b. 4-(3-Methyl-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 237b aus 3-Methyl-2-tributylzinn-benzofuran, 4-(Brommethyl)-benzonitril und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 4-(3-Methyl-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

4.3 g (17.4 mMol) 4-(3-Methyl-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei -50°C innerhalb 30 Minuten mit einer Lösung von 9.0 g (34.8 mMol)

- 191 -

Zinn(IV)chlorid in 22 g (34.8 mMol) rauchender Salpetersäure versetzt. Nach 2 Stunden bei -50°C wird mit Methylenchlorid und Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, mit Methylenchlorid eluiert, die gewünschten Fraktionen vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2.5 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel; Methylenchlorid)

d. 4-(3-Methyl-6-amino-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 189d aus 4-(3-Methyl-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Raney-Nickel/Wasserstoff in Methanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid)

e. 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(3-Methyl-6-amino-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

f. 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₆H₂₂N₄O₃S · x HCl (470.56/507.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

- 192 -

Beispiel 263

4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 %-der Theorie,

$C_{30}H_{28}N_4O_5S \times HCl$ (556.65/593.12)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 557
 $(M+2H)^{++}$ = 279
 $(M+H+Na)^{++}$ = 290

Beispiel 264

4-[(6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-methyl-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

$C_{28}H_{24}N_4O_5S \times HCl$ (528.6/565.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 529
 $(M+Na)^+$ = 551
 $(M+H+Na)^{++}$ = 276

Beispiel 265

4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-(Benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

10.4 g (77.3 mMol) 2-Cumaranon werden in 200 ml Xylol gelöst und nach Zugabe von 32 g (77.3 mMol) 4-Cyanobenzyl-triphenylphosphoniumchlorid und 8.7 g (77.3 mMol) Kalium-tert.butylat unter Stickstoffatmosphäre 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das

- 193 -

Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/-Essigester (8:2) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 17.0 g (94 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 4-(3-Brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Zu einer Lösung von 1.2 g (5 mMol) 4-(Benzofuran-2-yl)methylbenzonitril in 25 ml Methylenchlorid wird bei 2°C eine Lösung von 0.8 g (5 mMol) Brom in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff zuge-tropft. Die Lösung wird 90 Minuten bei 2°C gerührt, der ausge-fallene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Methylenchlorid gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (70 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 4-(3-Brom-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 262c aus 4-(3-Brom-benzofuran-2-yl)-methyl-benzonitril und Zinn(IV)chlorid/rauchender Sal-petersäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylenchlorid)

d. 4-(6-Amino-3-brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 189d aus 4-(3-Brom-6-nitro-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Raney-Nickel/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid)

- 194 -

e. 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(6-Amino-3-brom-benzofuran-2-yl)methyl-benzonitril und Chinolin-8-sulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

f. 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C₂₅H₁₉BrN₄O₃S x HCl (535.44/571.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535/7 (Cl)

Beispiel 266

4-[(6-(1.2.3.4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin und 4-[(6-(1.2.3.4-Tetrahydrochinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin

0.18 g (0.336 mMol) 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid werden in 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg Palladium auf Aktivkohle 60 Minuten mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösemittel eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig 95:5:0.1 und 90:10:0.1 eluiert.

Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 30 mg (18 % der Theorie)

C₂₅H₂₃BrN₄O₃S (539.47)

Massenspektrum: (M₂+H)⁺ = 539/41 (Br)

C₂₅H₂₄N₄O₃S (460.57)

Massenspektrum: (M₁+H)⁺ = 461

als Gemisch im Verhältnis 1:1.

- 195 -

Beispiel 267

4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril

1.0 g (2 mMol) 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-bröm-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 100 mg (2 mMol) Natriumhydrid (50% in Öl) 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden unter Stickstoffatmosphäre 0.22 ml (2mMol) Bromessigsäureethylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Essigester verdünnt und mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (90:10 und 75:25) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 420 mg (35 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b. 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

C₂₉H₂₅BrN₄O₅S x HCl (621.53/658.0)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 621/23 (Br)

- 196 -

Beispiel 268

4-[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-ethoxy-benzofuran-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-3-brom-benzofuran-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{29}H_{26}N_4O_6S \times HCl$ (558.63/595.09)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 559

$(M+Na)^+$ = 5816

Beispiel 269

4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

a. 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-propionsäure-ethyl ester

In eine Suspension von 10 g (52.5 mMol) 2-Benzimidazol-propionsäure in 250 ml absolutem Ethanol wird unter Rückfluß 1 Stunde Salzsäuregas eingeleitet. Danach wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 10.2 g (89 % der Theorie).

b. 3-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethyl ester

Hergestellt analog Beispiel 231b aus 3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-propionsäure-ethyl ester, Methansulfonsäure-4-chlor-3-nitro-benzylester und Kalium-tert.butylat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

- 197 -

c. N-Methyl-3-[1-(4-methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionamid

Hergestellt analog Beispiel 7b aus 3-[1-(4-Chloro-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester und Methylaminlösung bei 80°C.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure

4.5 g (12.2 mMol) N-Methyl-3-[1-(4-methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionamid werden in 100 ml halbkonz. Salzsäure 3 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgsaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4.1 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester

Hergestellt aus 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure und Salzsäuregas in Ethanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 3-[1-(3-Amino-4-methylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3-[1-(4-Methylamino-3-nitro-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester und Palladium auf Aktivkohle in Methanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

g. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 24f aus 3-[1-(3-Amino-4-methylamino-benzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propionsäure-ethylester,

- 198 -

4-Cyanophenylessigsäure und N,N'-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran, Eisessig.

Ausbeute: 100 % der Theorie.

h. 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₉H₃₀N₆O₂ x HCl (494.6/531.07)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495

(M+2H)⁺⁺ = 248

(2M+H)⁺ = 989

Beispiel 270

4-[(5-(2-Carboxy-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 13 aus 4-[(5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid und Natriumhydroxid in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₆O₂ x HCl (466.55/503.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 467

(M+Na)⁺ = 489

Beispiel 271

4-[(5-(Imidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(Imidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 199 -

Ausbeute: 52 % der Theorie,

C₂₀H₂₀N₆ x HCl (344.4/380.9)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 345

(M+2H)⁺⁺ = 173

Beispiel 272

4-[(5-(2-Ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(5-(2-Ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

C₂₃H₂₆N₆ x 2 HCl (386.5/459.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 387

(M+2H)⁺⁺ = 194

Beispiel 273

4-[[5-(1-Methyl-pyrazol-5-yl-carbonyl-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[[5-(1-Methyl-pyrazol-5-yl-carbonyl-cyclopropan-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

C₂₄H₂₄N₆O x HCl (412.5/448.96)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 413

- 200 -

Beispiel 274

4-[[5-(3-Methyl-5-(furan-2-yl)-pyrazol-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[[5-(3-Methyl-5-(furan-2-yl)-pyrazol-1-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 84 %-der Theorie,

$C_{24}H_{22}N_6O \times HCl$ (410.48/446.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 411

Beispiel 275

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 276

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 277**Tablette mit 50 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

- 202 -

Beispiel 278

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 279

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

- 203 -

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 280

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 281

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylen sorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

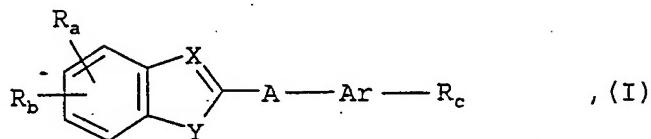
- 204 -

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylenorbitan-monostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel



in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienyen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

- 206 -

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte Phenylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino carbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-C₁₋₃-Alkyl-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Reste zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, R₃-SO₂-NR₄⁻, R₃-CO-NR₄⁻, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl amino-, Phenylsulfonylamino- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Imidazolyl- oder Benzimidazolylgruppe substituiert ist, wobei der Imidazolteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-

- 207 -

gruppen oder durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Tri-fluormethyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe, in der der Alkoxyteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₅₋₇-Alkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der C₆₋₇-Alkyleniminoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sind, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert ist,

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine Naph-thyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe substituiert ist, oder

einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der an-dere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Bedeu-tungen besitzt, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoff-atom eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgrup-pen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die zu-sätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können oder an die über-zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankonden-siert sein kann, darstellen,

oder R_b eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkylami-nogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbon-yl-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₅-Cycloalkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₃₋₅-cycloalkylaminogruppe substi-tuiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe sub-stituierte Piperidinogruppe,

- 210 -

eine in 4-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

eine C₂₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,

eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituierte Methylgruppe, in der die Methylgruppe durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine durch eine C₃₋₅-Cycloalkyl- oder C₃₋₅-Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, wobei der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₄-Alkylamino-gruppe substituiert ist,

eine C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(carboxy-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylen- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy)-iminomethylengruppe, die im Cycloalkylteil jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

- 211 -

eine durch eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₄-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₄-alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-1-pyrazolylgruppe und

R_C eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine oder zwei C₁₋₈-Alkoxycarbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

- 212 -

2. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y und R_a bis R_d mit der Maßgabe wie im Anspruch 1 definiert sind, daß

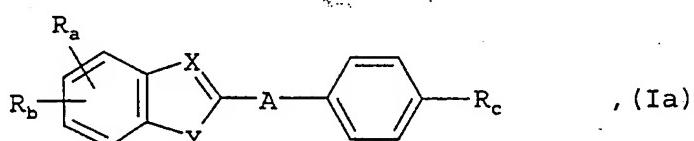
Ar eine 1,4-Phenylengruppe darstellt und

R₃ keine Pyrazolylgruppe oder keine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Naphthyl-, Pyridinyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe sowie

R_b keine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-1-pyrazolylgruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

3. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel



in denen

A, X, Y und R_a bis R_c wie im Anspruch 1 erwähnt sind,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

4. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in denen

A eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Methylenegruppe, eine Carbonyl- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -R₁C= Gruppe, in der

- 213 -

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine Benzylgruppe, die im Phenylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Morphinogruppe substituiert ist,

R_a ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₄-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine durch eine durch Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppen gegebenenfalls mono-

- 214 -

oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine durch 3 oder 4 Methylgruppen substituierte Phenylgruppe, eine in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5-Pyrazolylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe, in der der Alkoxyteil in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Aminocarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe substituiert ist, wobei der Piperidinoteil zusätzlich in 4-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, die an einem Kohlenstoffatom des Alkylaminoteils jeweils zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sind,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, in der ein

- 215 -

Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine 4-(Morpholinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrrolidinylgruppe substituiert ist, oder

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₅₋₇-Alkylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch ein Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Iso-chinolylgruppe und

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

einer der Reste R₅ oder R₆ ein Wasserstoffatom, wobei der andere der Reste die für R₅ und R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R_5 und R_6 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert sein kann, darstellen,

oder R_B eine Amino-, Methylamino-, Cyclopentylamino- oder Cyclohexylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Phenylaminocarbonyl-, N-Phenyl-methylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminomethylcarbonyl-, Hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkyloxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine in 4-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

eine C_{2-3} -Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine 4-Oxo-3,4-dihydro-phthalazinyl-1-yl- oder 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl-Gruppe,

eine durch eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C_{3-5} -Alkylgruppe substituierte Carbonyl- oder Methylgruppe, in denen der Methylteil durch eine C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylmethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C_{1-3} -alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert sein können,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxymethoxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxygruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe substituiert ist und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoyl-, Carboxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylmethyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkanoyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkanoylgruppe substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₅₋₇-Cycloalkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 1-Imidazolylgruppe, wobei der Imidazolylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder durch eine in 2-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 1-Benzimidazolylgruppe substituiert ist, oder

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5-Furanyl-1-pyrazolylgruppe und

- 218 -

R_C eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen oder durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

5. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in denen

A eine Methylen- oder Iminogruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine $-R_1C=$ Gruppe, in der

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellt,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine $-R_2N-$ Gruppe, in der

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, 4-Carboxy-benzyl- oder 4-Methoxycarbonylbenzylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine $n-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die endständig durch eine Morpholinogruppe substituiert ist,

R_a ein Wasserstoffatom,

- 219 -

R_b eine R₃-CO-(1,1-cyclopropylen)-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄-, R₅NR₆-CO-, R₅NR₆-SO₂- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropylen)-Gruppe, in denen

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,

eine Methylgruppe, die durch eine Tetrazolyl-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylaminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, 1-Methyl-5-pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopentylgruppe,

eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist,

eine Methylgruppe, die durch eine 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-methylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino carbonylgruppe substituiert ist, in der ein Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino gruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, in der die Methylgruppe des Methylaminoteils

- 220 -

jeweils zusätzlich durch eine Aminocarbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridinyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

R₆ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylamino carbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbon ylmethylaminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy methylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzolring ankondensiert ist, darstellen,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylen gruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich durch eine Methylgruppe substituiert ist,

- 221 -

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxymethoxygruppe substituiert ist,

eine Sufimidoylgruppe, die am Schwefelatom durch eine Cyclohexylgruppe und am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituiert ist, oder

eine 3-Methyl-5-(furan-2-yl)-1-pyrazolylgruppe und

R_C eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

6. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in denen

A eine Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe darstellt,

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine R₅NR₆-SO₂-, R₅NR₆-CO-, R₃-SO₂-NR₄-, R₃-CO-NR₄- oder R₅NR₆-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropyl)-Gruppe, in denen

R₃ eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, 1-Methyl-5-pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

- 222 -

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Morphinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazinocarbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder eine Cyclopentylgruppe,

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R₆ C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, oder C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Methylaminocarbonyl-, Carbonylmethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

R₅ und zusammen mit R₆ und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carbonylmethyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylene- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die

- 223 -

im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxymethoxygruppe substituiert ist, und

R_C eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

7. 5-Gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in denen

A eine Methylengruppe,

X ein Stickstoffatom oder eine -HC= Gruppe,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -R₂N- Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethylgruppe darstellt,

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine R_{5a}NR_{6a}-SO₂-Gruppe, in der

R_{5a} eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_{6a} C₁₋₅-Alkylgruppe, die endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, oder

R_{5a} und zusammen mit R_{6a} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrro-

- 224 -

lidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellen,

oder eine R_{3a} - SO_2 - NR_{4a} -Gruppe, in der

R_{3a} eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

R_{4a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, 4-Dimethylamino-piperidinocarbonyl-, 4-Methyl-piperazino-carbonyl-, 4-Morpholinocarbonylmethyl-piperazinocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylamino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-Methyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylmethylaminocarbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl-, N-(1-Carboxy-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(1- C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-2-aminocarbonyl-ethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine $R_{5b}\text{NR}_{6b}$ -CO-Gruppe, in der

R_{5b} eine C_{3-5} -Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe und

R_{6b} eine C_{1-5} -Alkylgruppe oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, darstellen,

oder eine R_{3b} -CO- NR_{4b} -Gruppe, in der

R_{3b} eine Phenylgruppe und

R_{4b} C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist, oder

- 225 -

R_{3b} eine Methylgruppe, die durch eine Carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylamino-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxy- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist, und

R_{4b} eine Cyclopentylgruppe darstellen,

oder eine R_{5c}NR_{6c}-CO-C₃₋₅-(1,1-cyclopropyle)-Gruppe, in der

R_{5c} und zusammen mit R_{6c} und dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 1-Methyl-5-pyrazolylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe oder eine Pyrrolidinogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Benzoring ankondensiert ist, darstellt,

oder R_b eine N-Pyrrolidinocarbonyl-methylamino-, Phenylsulfonyl-, 4-Oxo-2,3-diaza-spiro[5.5]undec-1-en-1-yl- oder C₃₋₅-Alkyl-tetrazolylgruppe,

eine Cyclohexylcarbonylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Methyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylgruppe substituiert ist,

eine Cyclohexyl-N-(carboxymethoxy)-iminomethylen- oder Cyclohexyl-N-(C₁₋₃-alkoxycarbonylmethoxy)-iminomethylengruppe, die im Cyclohexylteil jeweils zusätzlich in 1-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert ist,

eine Phosphinylgruppe, die durch eine C₃₋₆-Alkylgruppe und durch eine C₁₋₃-Alkoxymethoxygruppe substituiert ist, und

R_c eine Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomer und deren Salze.

- 226 -

8. Folgende 5-gliedrige heterocyclische kondensierte Derivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3:

(a) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(b) 4-[(5-(N-Carboxymethylaminoacetyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-amino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(c) 4-[(5-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(d) 4-[(5-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-benzolsulfonylamino)-1-(carboxymethylaminocarbonylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(e) 4-[(5-Pyrrolidinosulfonyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(f) 4-[(5-(N-Cyclopentyl-methansulfonylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(g) 4-[(5-(N-Cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin,

(h) 4-[(5-Pyrrolidinocarbonylcyclopropyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-benzamidin und

(i) 4-[(5-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-benzothiazol-2-yl)-methyl]-benzamidin

sowie deren Salze.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in denen R_C eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

- 227 -

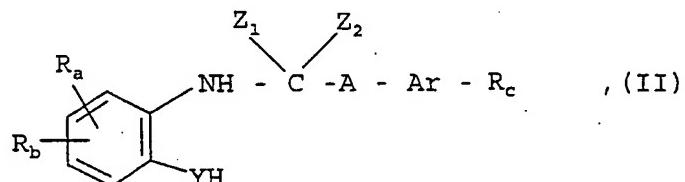
10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, in denen R_c eine der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Cyangruppe und X ein Stickstoffatom darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



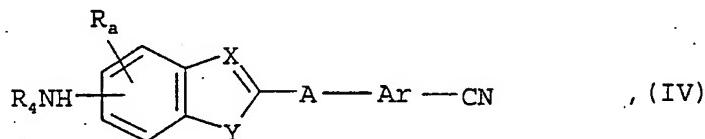
in der

R_a , R_b , A , Ar und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind,

- 228 -

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z_1 und Z_2 zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $R_3\text{-SO}_2\text{-NR}_4\text{-}$, $R_3\text{-CO-NR}_4\text{-}$ oder $(R_5\text{NR}_6)\text{CO-NR}_4\text{-}$ Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_4 , A , Ar , X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, mit einer Säure der allgemeinen Formel

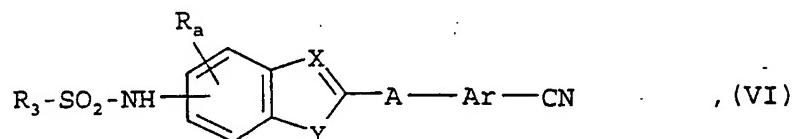


in der

R_{10} die für R_3 bis R_6 in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen aufweist und

W eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $R_3\text{-SO}_2\text{-NR}_4\text{-}$ Gruppe und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 229 -

in der

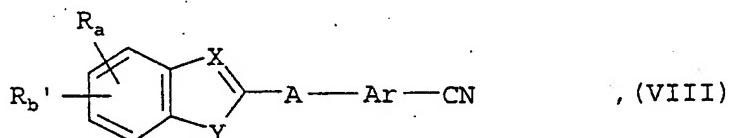
R_a, R₃, A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_B eine der für R_B in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste darstellen, der eine alkylierte Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppe enthält, und R_C eine Cyangruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_3 , A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_b' eine der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste, der eine Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



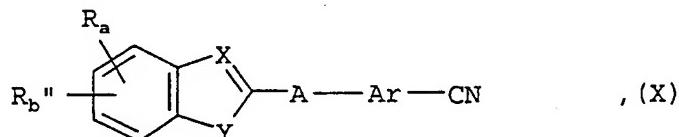
in der

Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe und

R_{11} einen der Alkylteile bedeuten, die bei der Definition der für den Rest R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten alkylierten Phosphinyl- und Sulfimidoylgruppen erwähnt wurden, umgesetzt wird oder

- 230 -

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste, der eine acylierte Sulfimidoylgruppe enthält, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c , A , Ar , X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

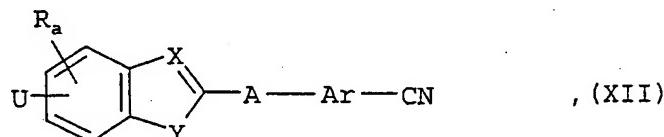
R_b'' einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste, der eine Sulfimidoylgruppe enthält, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_{12} einen der Acylteile bedeutet, die bei der Definition der für den Rest R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten acylierten Sulfimidoylgruppen erwähnt wurden, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $\text{R}_5\text{NR}_6\text{-CO-}$, $\text{R}_5\text{NR}_6\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{R}_5\text{NR}_6\text{-CO-C}_3\text{-5-cyclo-alkylen-}$ oder $\text{R}_5\text{NR}_6\text{-CO-NR}_4\text{-Gruppe}$ und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A , Ar , X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

- 231 -

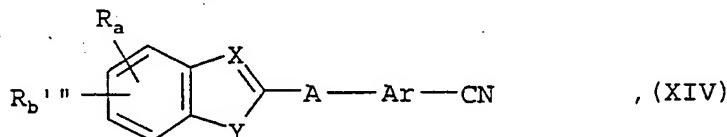
U eine HO-CO-C₃₋₅-cycloalkylen-, HO-CO- oder HO-SO₂-,
darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten, mit einem
Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen aufweist, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R_b eine R₃-CO-C₃₋₅-cycloalkylengruppe und R_c eine
Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

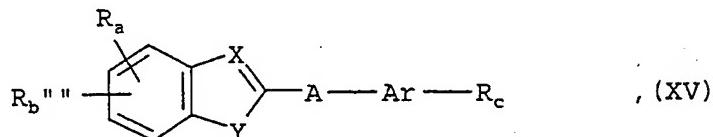


in der

R_a, A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_b eine R₃-(HCOH)-C₃₋₅-cycloalkylengruppe darstellt, oxidiert wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste darstellt, der eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpfte Methylgruppe enthält, welche mit einer gegebenfalls substituierten Aminogruppe substituiert ist, ein Keton der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_c, A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

- 232 -

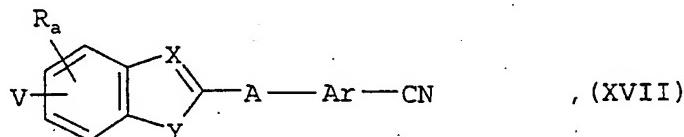
R_b'' einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Reste darstellt, der über eine Carbonylgruppe mit dem benachbarten bicyclischen Teil verknüpft ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_{13} eine gegebenfalls substituierte Aminogruppe darstellt, wie diese für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt wurde, wenn R_b eine mit dem benachbarten bicyclischen Teil über eine durch eine gegebenfalls substituierten Aminogruppe substituierte Methylgruppe verknüpft ist, reduktiv aminiert wird oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen der für R_b in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste und R_c eine Cyangruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

V eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

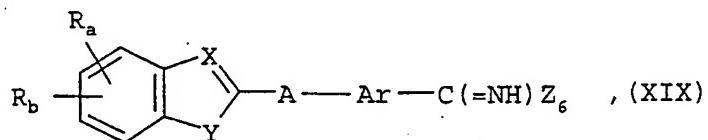


in der

R_{14} einen der für R_B in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenylreste darstellt und Z_5 einen Boronsäurerest oder eine Tri-(C_{1-3} -alkyl)-Zinngruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

- 233 -

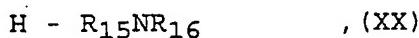
j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_C eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, R_b, A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

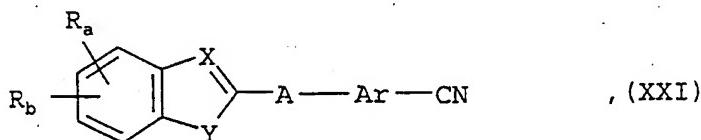
Z₆ eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₁₅ und R₁₆, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

k) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_C eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, ein Nitril der allgemeinen Formel

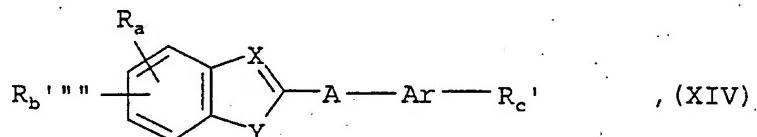


in der

R_a, R_b, A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

l) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_C wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_b wie in den An-

sprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und R_C eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

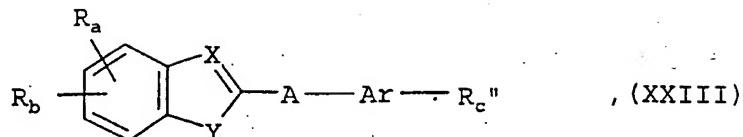
R_a , A , Ar , X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_b''' und R_c' die für R_b und R_c in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R_b eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_c eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe überführbare Gruppe darstellt und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der R_b eine Carboxygruppe enthält und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist oder R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert ist und R_c eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt, übergeführt wird oder

m) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe, die durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy carbonylgruppen oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel I

- 235 -



in der

R_a , R_b , A, Ar, X und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

R_c'' eine Amidinogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₇ - R₁₇ , (XXIV)

in der

R_{17} eine C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppe oder den Acylrest einer der in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnten in vivo abspaltbaren Reste und

Z₇ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Amidinogruppe darstellt, durch Umsetzung mit einem Halogenessigsäurederivat, anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_c eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine O-Alkyl-phosphinylgruppe enthält, mittels Etherspaltung in eine entsprechende Phosphinylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Halogenatom enthält, mittels Dehalogenierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Chinolylgruppe enthält, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Tetrahydrochinolylverbindung übergeführt wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 99/00537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07D235/16	A61K31/415	C07D403/12	C07D413/14	C07D401/06
	C07D413/06	C07D401/12	C07D403/14	C07D263/56	C07D277/64
	C07D209/18	C07D307/81	C07D405/12	C07D405/14	C07F9/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 275 888 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 July 1988 see claims 1-11 ---	1-13
Y	EP 0 531 883 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 17 March 1993 see claims 1-10 ---	1-13
Y	EP 0 567 966 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 3 November 1993 see claims 1-12 ---	1-13
Y	EP 0 223 937 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 3 June 1987 see claims 1-11 ---	1-13 -/-

Further documents are listed in continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 1999

Date of mailing of the international search report

09.07.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 99/00537

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 655 439 A (ELI LILLY AND COMPANY) 31 May 1995 see claims 1-10 ---	1-13
P,Y	DE 197 18 181 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 5 November 1998 see claims 1-10 ---	1-13
Y	EP 0 540 051 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 May 1993 see claims 1-8 ---	1-13
P,Y	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 August 1998 see claims 1-15 ---	1-13
Y	T. NAGAHARA ET AL.: "Dibasic (Amidinoaryl)propanoic Acid Derivatives as Novel Blood Coagulation Factor Xa Inhibitors" J. MED. CHEM., vol. 37, no. 8, 1994, pages 1200-1207, XP000608128 see tables 1,2 ---	1-13
A	US 5 342 851 A (MCNEIL-PPC, INC.) 30 August 1994 see claims 1-14 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00537

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 275888	A	27-07-1988	DE 3701277 A AT 103915 T AU 605822 B AU 1031688 A DD 272649 A DE 3888854 D DK 14688 A FI 880182 A JP 63192773 A MX 10126 A PT 86561 A,B US 4954498 A US 5116843 A ZA 8800263 A	28-07-1988 15-04-1994 24-01-1991 21-07-1988 18-10-1989 11-05-1994 18-07-1988 18-07-1988 10-08-1988 01-11-1993 01-02-1988 04-09-1990 26-05-1992 29-06-1988
EP 531883	A	17-03-1993	DE 4129603 A AU 657350 B AU 2217892 A CA 2077577 A FI 923960 A HU 61984 A IL 103053 A JP 6025181 A MX 9205064 A NZ 244211 A PL 295818 A RU 2041211 C US 5434150 A ZA 9206700 A	11-03-1993 09-03-1995 11-03-1993 07-03-1993 07-03-1993 29-03-1993 04-08-1996 01-02-1994 01-03-1993 21-12-1995 02-11-1993 09-08-1995 18-07-1995 04-03-1994
EP 567966	A	03-11-1993	DE 4213919 A AT 170509 T AU 3822293 A CA 2095009 A DE 59308940 D ES 2121888 T FI 931880 A HU 70039 A JP 6073001 A MX 9302448 A NO 180045 B NZ 247512 A PL 298717 A US 5576444 A	04-11-1993 15-09-1998 04-11-1993 29-10-1993 08-10-1998 16-12-1998 29-10-1993 28-09-1995 15-03-1994 01-10-1993 28-10-1996 21-12-1995 24-01-1994 19-11-1996
EP 223937	A	03-06-1987	DE 3531658 A AT 73797 T AU 572405 B AU 6216686 A DD 258229 A DE 3684415 A DK 419086 A FI 863564 A GR 862248 A JP 62056486 A PT 83310 A,B US 4851406 A	12-03-1987 15-04-1992 05-05-1988 12-03-1987 13-07-1988 23-04-1992 06-03-1987 06-03-1987 31-12-1986 12-03-1987 01-10-1986 25-07-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/00537

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1, 9-13 (all part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/00537

PCT/ISA/210

Claims Nr.: 1, 9-13 (all part)

Because of the multitude of variables and their permutations and combinations present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds claimed in claim 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatinal Application No

PCT/EP 99/00537

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 655439	A	31-05-1995	CA 2134192 A JP 7188165 A	13-05-1995 25-07-1995
DE 19718181	A	05-11-1998	NONE	
EP 540051	A	05-05-1993	AT 136293 T AU 666137 B AU 2747092 A CA 2081836 A CN 1072677 A CN 1168885 A CN 1168886 A CZ 284381 B DE 69209615 D DE 69209615 T DK 540051 T ES 2088073 T FI 924932 A GR 3019832 T HK 1002999 A HR 921147 A HU 65890 A IL 103564 A JP 10291931 A JP 5208946 A MX 9206295 A NO 302948 B NZ 244936 A PL 170312 B US 5576343 A US 5620991 A US 5866577 A ZA 9208276 A	15-04-1996 01-02-1996 06-05-1993 01-05-1993 02-06-1993 31-12-1997 31-12-1997 11-11-1998 09-05-1996 09-01-1997 06-05-1996 01-08-1996 01-05-1993 31-08-1996 30-09-1998 31-10-1995 28-07-1994 06-12-1998 04-11-1998 20-08-1993 01-08-1993 11-05-1998 26-05-1995 29-11-1996 19-11-1996 15-04-1997 02-02-1999 06-05-1993
WO 9837075	A	27-08-1998	DE 19706229 A AU 6399198 A HR 980082 A	20-08-1998 09-09-1998 31-10-1998
US 5342851	A	30-08-1994	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00537

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 6	C07D235/16	A61K31/415	C07D403/12	C07D413/14	C07D401/06
	C07D413/06	C07D401/12	C07D403/14	C07D263/56	C07D277/64
	C07D209/18	C07D307/81	C07D405/12	C07D405/14	C07F9/32

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 275 888 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. Juli 1988 siehe Ansprüche 1-11 ---	1-13
Y	EP 0 531 883 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 17. März 1993 siehe Ansprüche 1-10 ---	1-13
Y	EP 0 567 966 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 3. November 1993 siehe Ansprüche 1-12 ---	1-13
Y	EP 0 223 937 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 3. Juni 1987 siehe Ansprüche 1-11 ---	1-13
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonderes bedeutend anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

V Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

W Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juni 1999

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

09.07.99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00537

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 655 439 A (ELI LILLY AND COMPANY) 31. Mai 1995 siehe Ansprüche 1-10 ----	1-13
P,Y	DE 197 18 181 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 5. November 1998 siehe Ansprüche 1-10 ----	1-13
Y	EP 0 540 051 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5. Mai 1993 siehe Ansprüche 1-8 ----	1-13
P,Y	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27. August 1998 siehe Ansprüche 1-15 ----	1-13
Y	T. NAGAHARA ET AL.: "Dibasic (Amidinoaryl)propanoic Acid Derivatives as Novel Blood Coagulation Factor Xa Inhibitors" J. MED. CHEM., Bd. 37, Nr. 8, 1994, Seiten 1200-1207, XP000608128 siehe Tabellen 1,2 ----	1-13
A	US 5 342 851 A (MCNEIL-PPC, INC.) 30. August 1994 siehe Ansprüche 1-14 -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen	
PCT/EP 99/00537	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 275888 A	27-07-1988	DE 3701277 A AT 103915 T AU 605822 B AU 1031688 A DD 272649 A DE 3888854 D DK 14688 A FI 880182 A JP 63192773 A MX 10126 A PT 86561 A,B US 4954498 A US 5116843 A ZA 8800263 A	28-07-1988 15-04-1994 24-01-1991 21-07-1988 18-10-1989 11-05-1994 18-07-1988 18-07-1988 10-08-1988 01-11-1993 01-02-1988 04-09-1990 26-05-1992 29-06-1988
EP 531883 A	17-03-1993	DE 4129603 A AU 657350 B AU 2217892 A CA 2077577 A FI 923960 A HU 61984 A IL 103053 A JP 6025181 A MX 9205064 A NZ 244211 A PL 295818 A RU 2041211 C US 5434150 A ZA 9206700 A	11-03-1993 09-03-1995 11-03-1993 07-03-1993 07-03-1993 29-03-1993 04-08-1996 01-02-1994 01-03-1993 21-12-1995 02-11-1993 09-08-1995 18-07-1995 04-03-1994
EP 567966 A	03-11-1993	DE 4213919 A AT 170509 T AU 3822293 A CA 2095009 A DE 59308940 D ES 2121888 T FI 931880 A HU 70039 A JP 6073001 A MX 9302448 A NO 180045 B NZ 247512 A PL 298717 A US 5576444 A	04-11-1993 15-09-1998 04-11-1993 29-10-1993 08-10-1998 16-12-1998 29-10-1993 28-09-1995 15-03-1994 01-10-1993 28-10-1996 21-12-1995 24-01-1994 19-11-1996
EP 223937 A	03-06-1987	DE 3531658 A AT 73797 T AU 572405 B AU 6216686 A DD 258229 A DE 3684415 A DK 419086 A FI 863564 A GR 862248 A JP 62056486 A PT 83310 A,B US 4851406 A	12-03-1987 15-04-1992 05-05-1988 12-03-1987 13-07-1988 23-04-1992 06-03-1987 06-03-1987 31-12-1986 12-03-1987 01-10-1986 25-07-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/00537

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. 1, 9-13 (all part)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Ansprüche Nr.: 1, 9-13 (all part)

Because of the multitude of variables and their permutations and combinations present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds claimed in claim 2.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen	
PCT/EP 99/00537	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 655439 A	31-05-1995	CA 2134192 A JP 7188165 A	13-05-1995 25-07-1995
DE 19718181 A	05-11-1998	KEINE	
EP 540051 A	05-05-1993	AT 136293 T AU 666137 B AU 2747092 A CA 2081836 A CN 1072677 A CN 1168885 A CN 1168886 A CZ 284381 B DE 69209615 D DE 69209615 T DK 540051 T ES 2088073 T FI 924932 A GR 3019832 T HK 1002999 A HR 921147 A HU 65890 A IL 103564 A JP 10291931 A JP 5208946 A MX 9206295 A NO 302948 B NZ 244936 A PL 170312 B US 5576343 A US 5620991 A US 5866577 A ZA 9208276 A	15-04-1996 01-02-1996 06-05-1993 01-05-1993 02-06-1993 31-12-1997 31-12-1997 11-11-1998 09-05-1996 09-01-1997 06-05-1996 01-08-1996 01-05-1993 31-08-1996 30-09-1998 31-10-1995 28-07-1994 06-12-1998 04-11-1998 20-08-1993 01-08-1993 11-05-1998 26-05-1995 29-11-1996 19-11-1996 15-04-1997 02-02-1999 06-05-1993
WO 9837075 A	27-08-1998	DE 19706229 A AU 6399198 A HR 980082 A	20-08-1998 09-09-1998 31-10-1998
US 5342851 A	30-08-1994	KEINE	